Lane Medical Library

EEN EXPERIMENTEEL-KRITISCH ONDERZOEK OVER DE OEDEEMTHEORIE VAN EPPINGER

S. VAN CREVELD

VAN CREVELD & Co. — AMSTERDAM. 1922.

EEN EXPERIMENTEEL-KRITISCH ONDERZOEK OVER DE OEDEEMTHEORIE VAN EPPINGER.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS DR. F. M. JAEGER, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, TEGEN DE BEDENKINGEN DER FACULTEIT IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 28 JUNI 1922, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR,

DOOR

SIMON VAN CREVELD
GEBOREN TE AMSTERDAM

VAN CREVELD & Co. — 1922 — AMSTERDAM.

STELLINGEN.

I.

Het is nog niet mogelijk een algemeen geldende verklaring voor de zgn. waterdiurese te geven.

II.

Aan veranderingen in het suikergehalte van het bloed, kan voorloopig slechts een zeer beperkte beteekenis worden toegekend.

III.

Na de onderzoekingen van *Mccollum* c.s. mag aangenomen worden, dat er minstens twee duidelijk te onderscheiden vormen van rachitis bestaan.

Zie o.a. Journ. Biol. Chem. **47**, 507, 1921.

IV.

De onderzoekingen van *Rusznyák* maken het waarschijnlijk, dat de kolloide katalysatoren een optimum van werking hebben bij een bepaalden dispersiteitsgraad.

Zeitschr. f. physik. Chemie **85**, 681, 1913.

V.

De nieuwe stralingseffecten door *Weigert* vastgesteld, maken een wijziging der opvattingen over het ontstaan van het kleurenzien gewenscht.

Plüger's Archiv **190**, 177, 1921.

VI.

De behandeling der luetische en paraluetische aandoeningen van het C. Z. S. met endolumbale injecties van salvarsanpraeparaten, berust niet op voldoenden rationeelen grondslag.

VII.

Ook bij biochemische onderzoekingen behoort de analyse van het spectrum niet beperkt te blijven tot het zichtbare deel, doch dient ook tot het onzichtbare deel van het spectrum te worden uitgestrekt.

VIII.

Voor de verklaring van de zgn. sympathische pseudarthrose (*Martin*) komen in de eerste plaats mechanische factoren in aanmerking.

Archiv f. klin. Chirurgie **114**, 665, 1920.

IX.

Halfzijdige larynxroodheid behoeft niet steeds te wijzen op het bestaan van een tuberculeus proces.

X.

Bij een tijdens de graviditeit vastgestelden ovariaaltumor is, tenzij hiertoe een dringende indicatie bestaat, direct operatief ingrijpen niet gewenscht.

XI.

Voor een intensieve en tevens economische bestrijding der tuberculose, is de oprichting van district-consultatiebureaux een dringend vereischte.

XII.

Vrijstelling van vaccinatie tegen pokken, behoort als regel slechts gegeven te kunnen worden op een attest van één of twee geneesheeren, uit de directe omgeving van de plaats van inwoning van het betreffende kind.

Aan mijne Ouders.

Bij het verschijnen van dit proefschrift, grijp ik de gelegenheid aan, om U, Hoogleeraren en Privaat-Docenten van de Medische en Natuur-Philosophische Faculteit aan de Gemeentelijke Universiteit te Amsterdam, mijn oprechten dank te betuigen voor het onderricht, dat ik van U heb mogen ontvangen. Zeer erkentelijk ben ik ook U, Hoogleeraren der Medische Faculteit te Groningen, voor de welwillende hulp, die ik zoo vaak van U mocht ontvangen.

Mijn dank geldt thans in de eerste plaats U, Hooggeleerde HAMBURGER, *Hooggeachte Promotor, voor de groote welwillendheid en hulpvaardigheid, die ik bij mijn arbeid aan Uw laboratorium, van U heb mogen ondervinden. In het bijzonder betuig ik U mijn erkentelijkheid voor Uw steun en vriendschappelijke raadgevingen mij bij het bewerken van dit proefschrift gegeven. Ik beschouw het als een groot voorrecht als Uw assistent werkzaam te mogen zijn en de jaren in Uw zoo schitterend laboratorium doorgebracht, zullen een nimmer te vergeten periode in mijn leven blijven.*

Met eerbied gedenk ik de nagedachtenis van U, Hooggeleerden PEL *en* TREUB.

U, Hooggeleerde VAN RIJNBERK, *ben ik zeer dankbaar voor de gelegenheid, die gij mij gegeven hebt, reeds als student in het Physiologisch Laboratorium te Amsterdam werkzaam te zijn.*

U, Zeergeleerde JANSEN, *dank ik oprechtelijk voor de vele moeite, die gij U zoo vaak voor mij getroost hebt.*

Ook aan U, Zeergeleerde LIFSCHITZ, *ben ik dankbaar voor menigen vriendelijken raad.*

Ten slotte betuig ik mijn erkentelijkheid aan allen in het Physiologisch Laboratorium te Groningen, die mij op eenigerlei wijze behulpzaam zijn geweest, speciaal aan U, waarde DE HAAN *en* BRINKMAN.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/eenexperimenteel0000svan

INHOUD.

Bladz.

INLEIDING 1

HOOFDSTUK I.

De oedeemtheorie van Eppinger 3

HOOFDSTUK II.

Gebruikte methoden. 8

HOOFDSTUK III.

Het vraagstuk van de permeabiliteit der capillairmembraan voor eiwit..... 14

a. De permeabiliteit voor eiwit onder normale verhoudingen 18

Samenvatting en conclusie..... 35

b. De permeabiliteit voor eiwit bij het narcose-oedeem 35

Samenvatting en conclusie..... 53

c. De permeabiliteit voor eiwit bij het uraanoedeem 54

Samenvatting en conclusie..... 61

HOOFDSTUK IV.

De waterwisseling bij kunstmatige verhooging van het eiwitgehalte der weefselvloeistof, al of niet gecombineerd met keukenzoutbelasting 63

Samenvattng en conclusie 79

HOOFDSTUK V.

De beteekenis van de schildklier voor de intercellulaire eiwitsplitsing 80

Samenvatting en conclusie..... 97

HOOFDSTUK VI.

Over de factoren, die het effect van schildkliertoediening bij oedeem kunnen helpen verklaren..... 99

Samenvatting en conclusie..... 121

HOOFDSTUK VII.

Slotbeschouwing 122

HOOFDSTUK VIII.

Algemeene samenvatting en conclusies..... 126

INLEIDING.

De inhoud van dit proefschrift is het eenigszins omgewerkte en uitgebreide antwoord, door mij ingezonden, op een door den Senaat der Rijksuniversiteit te Groningen op 1 Mei 1919 uitgeschreven prijsvraag, waarin een op experimenten gegrond oordeel over Eppinger's oedeemtheorie werd gevraagd. Deze theorie, die in het eerste hoofdstuk van dit proefschrift zal worden meegedeeld, heeft aanstonds na haar publicatie zoowel onder pathologen als onder physiologen groote belangstelling gevonden. Die belangstelling stond misschien ook ten deele in verband met de tijdsomstandigheden. De theorie van Eppinger verscheen n.l. in 1917, dus in een tijd dat het oedeem bij ondervoeding optredend, om niet te spreken van het hongeroedeem en nog enkele andere oedeemvormen, frequent werd gediagnostiseerd en bestudeerd. Niet het minst was dit het geval in de onmiddellijke omgeving van den bekwamen Weenschen experimentator zelve.

Maar bovenal wekte deze theorie opzien omdat zij voor het ontstaan van oedeem in de eerste plaats extra-renale factoren — en wel van kolloid-chemischen aard — aansprakelijk stelde en voorts doordat in deze oedeemtheorie een innig verband tusschen de genese van het oedeem en den graad der schildklierfunctie werd aangenomen.

Door voor het ontstaan van oedeem extra-renale factoren van kolloid-chemischen aard aansprakelijk te stellen, mocht de theorie van Eppinger als een nieuwe kolloid-chemische oedeemtheorie worden beschouwd, evenals haar voorgangster door Martin H. Fischer opgesteld, die aan zulk een geweldige kritiek onderhevig is geweest.

Het streven om bij de verklaring van het oedeem en analoge pathologische verschijnselen van kolloid-chemische gezichts-

punten uit te gaan, wordt zeer zeker hierdoor reeds tot op zekere hoogte gerechtvaardigd, dat men onder physiologische verhoudingen in het organisme bijna steeds met kolloide systemen te doen heeft. Iedere toekomstige oedeemtheorie zal dus kolloid-chemische beschouwingen moeten bevatten. (In de bestaande kolloid-chemische oedeemtheorieën komt reeds tot uiting, dat hierbij — ook al blijft men de primaire oorzaak voor het onstaan van oedeem vooral in de weefsels zoeken — verschillende mogelijkheden bestaan). Hiermee is natuurlijk niet gezegd, dat een volledige theorie van het oedeem alleen op zuiver kolloid-chemisch terrein zal moeten worden gezocht. De vele onderzoekingen die reeds over het oedeemprobleem zijn verricht wijzen er op, dat men naast kolloid-chemische factoren in engeren zin ook andere factoren zooals mechanische en osmotische (H a m b u r g e r e.a.) en — wat vooral op grond van recente onderzoekingen gezegd mag worden — ook electro-osmotische (G i r a r d, J. L o e b, B e r n s t e i n, G u n z b u r g, e.a.) in aanmerking moet laten komen. Maar juist daarom schijnt het aangewezen een nieuwe in hoofdzaak kolloid-chemische theorie aan een nauwkeurige contrôle te onderwerpen, opdat de hiaten die zij bij de verklaring overlaat duidelijk worden en deze eventueel langs anderen weg aangevuld en hierdoor de theorie verbeterd kan worden. Daarbij zullen aan den eenen kant de grenzen duidelijk kunnen worden, waartoe deze kolloid-chemische beschouwingswijze kan reiken en aan den anderen kant aan de factoren, die ook een rol spelen, de juiste plaats kunnen worden aangewezen.

Ter beoordeeling van het verband dat door E p p i n g e r gelegd was tusschen den graad der schildklierfunctie aan den eenen kant en het ontstaan van oedeem en de water- en zoutstofwisseling onder normale omstandigheden aan den anderen kant, was een nadere experimenteele contrôle van zijn theorie ook gewenscht. Want voor een ieder, die de ontwikkeling van de leer der interne secretie kent, zal het geen nader betoog behoeven indien we zeggen, dat zoo ergens dan zeker bij de klieren met interne secretie, nieuwe functies slechts op grond van vele experimenten in zeer verschillende richting uitgevoerd geaccepteerd kunnen worden.

HOOFDSTUK I.

DE OEDEEM-THEORIE VAN EPPINGER.

In zijn in 1917 verschenen boek getiteld „*Zur Pathologie und Therapie des Menschlichen Ödems*" heeft prof. H. Eppinger een nieuwe voorstelling gegeven van de wijze waarop het oedeem zou ontstaan. Volgens deze zou bij oedeem het proces waardoor de lymphe gevormd wordt, gestoord zijn. Onder normale omstandigheden zou deze vorming van lymphe plaats vinden op eene wijze als door Asher in zijn theorie is aangegeven. Dat wil dus zeggen, dat de hoeveelheid vloeistof die door de capillairen in de weefsels treedt en de hoeveelheid en concentratie der lymphe die hieruit gevormd wordt, bepaald wordt door den graad der celfunctie. Iedere vermeerdering van den lymphstroom zou op een verhoogde orgaanfunctie berusten.

Terwijl nu echter de overige aanhangers van Asher's theorie het ontstaan van oedeem in den regel toeschreven aan een abnormale doorlaatbaarheid van de capillairmembraan alleen, neemt Eppinger daarnaast aan, dat bij oedeem ook de celfunctie der omringende weefsels gestoord is. Hij verklaart het optreden van oedeem door de wijziging van de permeabiliteit der capillairen en van de celfunctie nu aldus:

Terwijl bij de normale vorming van weefselvloeistof een eiwitvrije of hoogstens een vloeistof met een zeer laag eiwitgehalte door de capillairen treedt, komt het bij tot oedeem disponeerende toestanden tot een pathologisch uittreden van eiwit in de weefselspleten en dit te veel uitgetreden eiwit doet door binding van water en zouten (zwelling) oedemen ontstaan. Het verdwijnen van deze oedemen is, in overeenstemming met zijn opvatting van de normale lymphvorming, volgens Eppinger afhankelijk van den graad van de dissimilatorische celfunctie. Hoe

grooter deze is, des te sneller zullen de cellen het tusschen hen liggende eiwit kunnen ontleden, waarmee water en zouten vrij komen en naar de nieren kunnen worden afgevoerd.

Eppinger is tot deze opvattingen gekomen, nadat hem het therapeutisch effect van schildkliertoediening bij oedeemlijders was opgevallen. Van de vele werkingen, die men zooal van de schildklier heeft opgegeven, meende hij het meest in aanmerking te moeten laten komen die van het verhoogen van de celfunctie. En hierdoor zou speciaal de eiwitsplitsing worden bevorderd. Op bladzijde 180 van zijn boek zegt Eppinger dit aldus :

„*Dadurch, dass durch Verfütterung von Schilddrüse die Zellen die vorgelagerten Nahrungsbestandteile rascher in Arbeit nehmen, können nun die durch die Quellung gebundenen Salze ebenso wie das Wasser frei werden und für die Ausscheidung durch die Niere disponibel sein*".

Samengevat komt de nieuwe theorie dus hierop neer :

a. door laesie van de capillairmembraan wordt een vloeistof doorgelaten, die een eiwitgehalte heeft dat grooter is dan normaal. Dit te veel uitgetreden eiwit bindt, wanneer het vrij tusschen de weefselcellen blijft liggen, water en zouten.

b. de graad van de weefselcelfunctie bepaalt of dit te veel uitgetreden eiwit snel of langzaam ontleed wordt.

c. de schildklier heeft doordat zij de eiwitsplitsing door de cellen aanzet, invloed op ontstaan en verdwijnen van oedeem.

Ten slotte stelt Eppinger zich ook partij in de speciaal over het renale oedeem bestaande strijdvraag of n.l. de capillairwandlaesie al of niet afhankelijk is van het nierlijden. Eppinger beschouwt het doorlaatbaar worden van de glomerulusmembraan voor eiwit en dat van de capillairmembraan in de rest van het lichaam als coincideerende momenten : „*ähnlich wie der endotheliale Apparat im Glomerulus bei der Nephritis für Eiweiss durchlassig werden kann, stelle ich mir vor, dass gleiches auch an den Kapillarendothelien des Unterhautzellgewebes erfolgen kann*". (blz. 174).

Behalve op resultaten bij oedeempatienten verkregen, steunt Eppinger zijn hypothese vooral op de uitkomsten van dierproeven. Hierbij is hem gebleken, dat ook het gezonde organisme bij gelijktijdig innemen van schildkliersubstantie, toegediend water en zouten sneller uitscheidt dan zonder dit. Is daarentegen de schildklierwerking uitgeschakeld door extirpatie van deze klier, dan geschiedt de water- en zoutuitscheiding veel langzamer. De stikstofuitscheiding houdt onder de verschillende omstandigheden gelijken tred met de snelheid van resorptie en diurese.

De individueele verschillen, die men bij het doen van diureseproeven ook onder normale omstandigheden, zonder dat van een opzettelijk beïnvloeden van de schildklierfuctie sprake is, wel kan opmerken, zou men volgens Eppinger kunnen verklaren door aan te nemen, dat het in den darm opgenomen vocht en de zouten de intercellulaire weefselruimten moeten passeeren en daar al naar de samenstelling der weefselvloeistof — speciaal wat haar kolloid-gehalte betreft — en de activiteit der cellen, langer of korter tijd worden vastgehouden. Volgens Eppinger's meening zou in vele gevallen een min of meer onvoldoend functioneeren van de schildklier (constitutioneele hypothyreoidie) de oorzaak van een langzamer uitscheiden van opgenomen water en zouten zijn. Hierin zou ook de verklaring te zoeken zijn van het verschijnsel, dat na eenzelfde schadelijke inwerking bij den eenen mensch wel oedeem optreedt, bij den anderen niet.

***

Om op grond van experimenten een oordeel over deze nieuwe oedeemtheorie te verkrijgen, heb ik de juistheid der verschillende hypothesen van Eppinger onderzocht.

I. Allereerst heb ik nagegaan of de normale capillairmembraan voor eiwit permeabel is en hoe deze permeabiliteit is bij oedeem. Ik heb hiertoe zoowel onder normale omstandigheden als na inwerking van invloeden die tot het optreden van oedeem kunnen leiden, nagegaan welke veranderingen in de serumeiwitconcentratie en in de circuleerende hoeveelheid serumeiwit optreden na watertoevoer. Hierbij kon dan tevens worden onderzocht of

de voorstelling van Eppinger, dat het geresorbeerde vocht eerst de intercellulaire weefselruimten moet passeeren alvorens via het bloed door de nieren te worden geëlimineerd in overeenstemming met de feiten was.

II. De hypothese van Eppinger, dat het oedeem ontstaat doordat door de capillairmembraan te veel serumeiwit treedt en dit eiwit, wanneer het tusschen de cellen liggen blijft, door zijn kolloid-chemische eigenschappen water en zouten kan binden, heb ik vervolgens onderzocht door het eiwitgehalte van de weefselvloeistof kunstmatig te verhoogen en na te gaan of hierdoor een waterretentie kon optreden. Ik heb bij die proeven laten aansluiten andere, waarin nog speciaal is nagegaan, wat het effect van extra-zouttoevoer en wel van extra-keukenzouttoevoer was in die gevallen, dat het eiwitgehalte der weefselvloeistof kunstmatig was verhoogd. Dit geschiedde om te kunnen beoordeelen welke beteekenis een extra Na Cl-toevoer voor een waterbinding door het eiwit der weefselvloeistof had en of een retentie van keukenzout bij oedeem (Widal, Strauss, Ambard e.a.) verklaard kon worden op een wijze als door Eppinger was gedaan.

III. Daarna heb ik nagegaan of er een verband tusschen den graad der schildklierfunctie en de intercellulaire eiwitsplitsing als door Eppinger wordt aangenomen, kon worden vastgesteld. Van het verband dat tusschen schildklier en eiwitstofwisseling in het organisme ongetwijfeld bestaat, zijn ons nog niet vele bijzonderheden bekend. Voor de beoordeeling van Eppinger's voorstelling over den invloed van de schildklier op het oedeem was het noodzakelijk het genoemde verband met de intercellulaire eiwitsplitsing te onderzoeken.

IV. Nadat ik op grond van den uitslag der door mij verrichte proeven de juistheid van de meerderheid der hypothesen door Eppinger in zijn theorie ontwikkeld, meende te moeten ontkennen, heb ik mij ten slotte nog de vraag voorgelegd of de verklaring van den invloed van de schildklier op water- en zoutuitscheiding onder normale en pathologische omstandigheden ook in een andere richting gezocht mocht worden dan door Eppinger was gedaan. Ter beantwoording van deze vraag heb ik mij hier beperkt tot het onderzoek van enkele factoren, die

door Eppinger waren ontkend of met zijn theorie in nauw verband stonden.

Aan de bespreking van mijn proeven heb ik geen uitvoerig historisch overzicht van de denkbeelden, die omtrent het ontstaan van oedeem gehuldigd zijn, laten voorafgaan. Voor zoover het de opvattingen betreft vóór 1917 gepubliceerd, zijn zij in meerderheid in Eppinger's boek op voortreffelijke wijze uiteengezet en kan verder verwezen worden naar het hoofdstuk over oedeem in Hamburger's boek [1]) en naar de monographie van Martin H. Fischer. [2])

[1]) H. J. Hamburger, Osmot. Dr. u. Ionenlehre Dl. II. blz. 67.
[2]) Martin H. Fischer. „Das Ödem". Dresden 1910.

HOOFDSTUK II.

GEBRUIKTE METHODEN.

Van enkele methoden, die bij de in de volgende bladzijden te beschrijven proeven werden aangewend voor de kwantitatieve bepaling van verschillende bestanddeelen van bloed, urine en andere vloeistoffen, willen we hier vooraf een en ander mededeelen.

Voor de bepaling van de *eiwitconcentratie* van bloedserum en andere lichaamsvloeistoffen werd de *refractometrische methode* gevolgd. Over de grondslagen van die methode laten we hier enkele bijzonderheden ook daarom volgen omdat in Nederlandsche-medische publicaties hiervan althans geen uitvoerige vermelding schijnt te bestaan. Het brekingsvermogen van stoffen en hunne oplossingen kan, gelijk bekend, worden gekarakteriseerd aan den eenen kant door de brekingsindex, aan den anderen kant door een refractie-constante. Terwijl de brekingsindex voor een bepaalde lichtgolflengte, b.v. die van natriumlicht, met de uitwendige omstandigheden als temperatuur, oplosmiddel, aggregatie-toestand, dispersiteitsgraad, enz. meer of minder sterk varieert, zijn uitdrukkingen voor de refractie-constante als $\frac{n-1}{D}$ (Gladstone en Dale) of $\frac{N^2-1}{N^2+1} \times \frac{1}{D}$ (H. A. Lorentz en L. Lorentz) e.a. waarbij n=brekingsindex en D=dichtheid, in hooge mate van die factoren onafhankelijk. [1]) De theoretische behandeling van de optiek van disperse systemen leert nu, dat de brekingsindex n wel is waar in principe van de dispersiteitsgraad afhankelijk is. [2]) Deze numerieke verandering van de waarde

[1]) Litt. Roth en Eisenlohr — Refraktometr. Hilfsbuch — Leipzig 1911 en Eisenlohr, Spektrochemie organ. Verbindungen. Stuttgart, 1913.

[2]) Zie Zsigmondy-Lehrbuch der Koll. Chemie, Leipzig 1918.

van n met de dispersiteitsgraad is echter in vele gevallen zeer klein en dit schijnt gelijk uit de onderzoekingen van Herlitzka[1]), Walpole[2]) e.a. blijkt, speciaal bij physiologisch zeer belangrijke stoffen als eiwit en zetmeel het geval te zijn. In nog veel sterker mate schijnt volgens de proeven van R. Windgen[3]) en van Lifschitz, Brand en Beck[4]) de refractieconstante van de meest uiteenloopende colloiden van de dispersiteitsgraad onafhankelijk te zijn, althans in vergelijking met de geweldige veranderingen, die door zelfs zeer kleine en fijne chemische veranderingen der onderzochte stof in de waarde van de refractieconstante worden teweeggebracht[5]). Er bestaat dus wat de refractieconstante van colloidale oplossingen betreft een vrij nauwkeurige additieve verhouding ten opzichte van de concentratie van het colloid. Voor de brekingsindex geldt de directe proportionaliteit met de concentratie wel is waar niet algemeen maar wel — en nu weer speciaal voor de colloiden die ons hier interesseeren — met zeer groote benadering binnen een zeer wijd en voor ons alleszins voldoende concentratieinterval.

Voor toepassing in de biochemie is de refractometrische methode ter bepaling van het eiwitgehalte vooral aanbevolen en uitgewerkt door E. Reiss en T. Brailsford Robertson. In de biochemie heeft men te maken met vloeistoffen, die naast eiwitten ook andere colloiden en meerdere kristalloiden bevatten. Men kan nu het eiwitgehalte hierin langs refractometrischen weg bepalen door eerst alle niet-eiwithoudende stoffen te verwijderen en dan eventueel nog de verschillende eiwitfracties te scheiden (T. Brailsford Robertson[6]). Het is echter gebleken dat de bovengenoemde evenredigheid tusschen brekingsindex en concentratie tot op zekere hoogte ook geldt voor eiwithoudende vloeistoffen als het bloedserum, die behalve eiwitten ook nog enkele andere colloiden doch in veel geringer concentratie (le-

[1]) Kolloid-Zeitschrift **7**-251-1910.

[2]) „ „ **13**-241-1913.

[3]) Koll. Chem. Beihefte **7**-251-1915.

[4]) Koll. Zeitschr. **22**-53 en 133-1918, **26**-10 en 58-1920.

[5]) Litt. zie de reeds genoemde en G. Wiegner, Ref. Koll. Zeitschr. **20**-7-1917.

[6]) J. Biol. Chem. **22**-233-1915; zie ook T. B. Robertson: The physical chemistry of the proteins, New-York, 1918.

cithine en cholesterine o.a.) en meerdere kristalloiden bevatten. Zoolang deze bestanddeelen niet abnormaal sterk vermeerderd zijn, mag hun beteekenis voor een verandering van de brekingsindex van het serum in vergelijking met die van de eiwitten als zeer gering worden aangemerkt. Hierdoor is het eiwitgehalte van het bloedserum — en hetzelfde geldt voor dat van ex- en transudaten — met vrij groote nauwkeurigheid uit de brekingsindex van het serum af te leiden, een nauwkeurigheid die volgens verschillende onderzoekers met diverse chemische methoden ter bepaling van het serumeiwitgehalte niet bereikt zou kunnen worden.

We hebben onze bepalingen in hoofdzaak verricht met den refractometer van A b b e, die voorzien was van een thermoregulatieapparaat. Alle aflezingen geschiedden bij een temperatuur van $17\frac{1}{2}^0$ C. Bij het toestel van A b b e is de brekingsindex van de onderzochte vloeistof en wel n_D, direct van een schaal op de zijdelings geplaatste boog af te lezen. De intervallen van de kleinste verdeelingen van deze schaal bedragen 0.001. Met eenige oefening kan men twee tiende deelen van zulk een interval vrij nauwkeurig schatten. Voor de vergelijkende bepalingen van de eiwitconcentraties gelijk die door ons werden verricht, bleek dit een zeer voldoende nauwkeurigheid te zijn. Waar dit ter contrôle noodig was, is de brekingsindex eenige keeren ook bepaald met behulp van den „Neukonstruktion"-refractometer van P u l f r i c h, waarbij nog de vijfde decimaal van n_D vrij nauwkeurig is te berekenen [1]). De aanwijzingen voor dezelfde vloeistoffen met het toestel van A b b e en dat van P u l f r i c h bij gelijke temperatuur verkregen, verschilden, afgezien van de berekening van de vijfde decimaal die met het laatstgenoemde toestel wel, met het eerstgenoemde niet geschieden kan, niet noemenswaard [2]).

Nog nauwkeuriger dan met de genoemde toestellen of met den ook veel gebruikten dompelrefractometer van P u l f r i c h zou men de brekingsindex natuurlijk kunnen meten met een inter-

---

[1]) De mogelijkheid om met dit laatste toestel bepalingen te doen, dank ik aan de welwillendheid van *Prof. dr. F. M. Jaeger*, wien ik hiervoor nogmaals mijn hartelijken dank betuig.

[2]) Hetzelfde geldt volgens opgaven van meerdere onderzoekers ook voor de waarden met het toestel van A b b e en de dompelrefractometer van P u l f r i c h verkregen.

ferometer, b.v. met het toestel van L ö w e. Dan is het echter zeer wel mogelijk, dat bij onderzoek van colloidale oplossingen de veranderingen van de dispersiteitsgraad, die gelijk boven gezegd relatief kleine effecten hebben, merkbaar van invloed zullen blijken te zijn. En voorts is het de vraag of dan de invloed van de veranderingen in de eiwitvrije bestanddeelen nog zoo gering mag worden geacht [1]).

Doorgaans is alleen de brekingsindex der onderzochte vloeistoffen opgegeven en is hieruit de eiwitconcentratie niet nog nader berekend. Om steeds een vergelijking tusschen brekingsindex en eiwitconcentratie mogelijk te maken, laat ik hier de beide tabellen volgen door R e i s s samengesteld [2]) en waarmee uit de brekingsindex het eiwitgehalte van serum en transudaten kan worden berekend, niet alleen wanneer die brekingsindex tot in de vijfde decimaal is bepaald, maar ook, hoewel dan met minder groote nauwkeurigheid, wanneer dit slechts tot in de vierde decimaal is geschied.

TABEL I.

Bloedserum.		*Ex- en transudaten.*	
Brekingsindex	Eiwit in %.	Brekingsindex	Eiwit in %.
1.33896	1.74	1.33590	0.14
1.34086	2.84	1.33628	0.35
1.34275	3.94	1.33667	0.56
1.34463	5.03	1.33705	0.77
1.34650	6.12	1.33896	1.80
1.34836	7.20	1.34086	2.83
1.35021	8.28	1.34275	3.86
1.35205	9.35	1.34463	4.89
1.35388	10.41	1.34650	5.90
		1.34836	6.91
		1.35021	7.92
		1.35205	8.92
		1.35338	9.91

Bij de berekening moet in aanmerking worden genomen, dat de gevonden brekingsindex eerst moet worden verminderd met de waarde voor de brekings-

[1]) Andere bezwaren verbonden aan het gebruik van den interferometer voor biochemische doeleinden, zijn naar voren gebracht in een recente publicatie van D o e r r en B e r g e r (Biochem. Zeitschr. **123**-144-1912).

[2]) Litt. Zie o.a. R e i s s, A b d e r h a l d e n's Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden, deel VIII bladz. 84 e.v.

index van gedestilleerd water (bij 17.5 gr. C. bedraagt deze met den dompelrefractometer van Pulfrich bepaald, 1.33320) en een bedrag voor de brekingsindex der stoffen, die naast eiwit in het serum of het transudaat aanwezig zijn. Door Reiss is bij bloedserum voor dit bedrag een waarde van 0.00277 vastgesteld en bij ex- en transudaten een waarde van 0.00244 De factor die men daarna overhoudt, geeft bij deeling resp. door 0.00172. of 0.00184 het percentage aan eiwit in het serum of het transudaat.

Het was in enkele gevallen noodzakelijk na te gaan of de stoffen die naast eiwit in de onderzochte vloeistoffen voorkwamen, niet abnormaal sterk vermeerderd of verminderd waren en hierdoor de brekingsindex van de vloeistof in belangrijke mate beinvloedden. Hiertoe is dan de brekingsindex van de z.g.n. niet-eiwit („non-protein")-fractie bepaald volgens de methode van T. Brailsford Robertson. [1])

Zij bestaat hierin, dat men de vloeistof mengt met een gelijk volume 1/25 normaal azijnzuur en in een gesloten buisje dan door verhitting in een bekerglas het eiwit tot stolling brengt en nu de brekingsindex der na centrifugeeren af te pipetteeren vloeistof bepaalt. Men doet dit ook voor een oplossing van 1/50 normaal azijnzuur. Het verschil der beide brekingsindices geeft na vermenigvuldiging met twee de brekingsindex van de niet-eiwitfractie aan.

Het bloedserum, waarvan de brekingsindex werd bepaald, werd verkregen door in de door Reiss aangegeven U-vormige nauwe buisjes enkele druppels bloed capillair te laten opzuigen en die buisjes te centrifugeeren. In beide beenen van zoo een buisje was dan een kolommetje van helder serum. Steeds werden duplobepalingen gedaan met serum uit twee verschillende buisjes.

Voor de bepaling van het *watergehalte* van het *bloed* werd de micromethode van Bang-Blix [2]) aangewend.

Voor de *keukenzoutbepalingen* in de veelal eiwithoudende urine werd de methode van Visser-Koranyi gebruikt o.m. beschreven in Snapper's dissertatie „Chloorretentie bij koortsige ziekten". [3]) Gelijk bekend worden hierbij de organische bestanddeelen der urine gedestrueerd door koken met geconcentreerd salpeterzuur onder toevoeging van kristalletjes kaliumpermanganaat. In plaats van kristalletjes permanganaat, die vaak

[1]) l. c.

[2]) Blix, Biochem. Zeitschr. **74**, 203, 1916.

[3]) Groningen, 1913.

niet alle in oplossing bleken te gaan, hebben we nu met succes een (liefst warme) geconcentreerde oplossing van die stof gebruikt. Het hinderlijk schuimen van de vloeistof bleek men hierdoor ook meer in de macht te hebben. Op het eind der verhitting werd voor de ontleding van het overtollige $KMnO_4$ ook een geconcentreerde oplossing van oxaalzuur in plaats van kristalletjes oxaalzuur gebruikt. Dezelfde methode, door Rusznyák[1]) tot micromethode uitgewerkt, is in een aantal gevallen gebruikt om het NaCl-gehalte van het bloed te bepalen.

Voor de vergelijkende *kwantitatieve bepaling* van het *haemoglobinegehalte* van het bloed is eenige keeren de spectrophotometrische methode gevolgd, waarbij gebruikt werd een spectrophotometer van Hüfner.[2])

[1]) Rusnyák, Biochem. Zeitschr. **114**, 23, 1921.

[2]) Voor de techniek dier bepaling zie Bürker, Tigerstedt's Handbuch der Physiolog. Methodik Deel II, 1, blz. 281.

HOOFDSTUK III.

HET VRAAGSTUK VAN DE PERMEABILITEIT DER CAPILLAIRMEMBRAAN VOOR EIWIT.

Tot de oorzaken van het ontstaan van oedeem rekent men reeds vele jaren een wijziging in de permeabiliteit der capillairmembraan. Het behoeft daarom niet te verwonderen, dat bij de talrijke onderzoekingen, die in de laatste jaren in zeer verschillende richting zijn uitgevoerd over de factoren, welke de normale permeabiliteit der capillairmembraan en die van cellen en membranen in het algemeen bepalen, de genese van het oedeem ook vaak ter sprake is gekomen.

Hier zal in hoofdzaak besproken worden de hypothese, die E p p i n g e r heeft opgesteld over de wijziging in de doorlaatbaarheid der capillairmembraan bij oedeem. Deze hypothese luidt, gelijk reeds vroeger is vermeld, dat de normale capillairmembraan geen of slechts weinig eiwit doorlaat, terwijl bij oedeem dit eiwit (serumeiwit) wel uit het bloed in de weefsels kan treden. Volgens den Weenschen onderzoeker komt het vooral op die kwalitatieve verandering n.l. het doorlaatbaar worden voor serumeiwit aan en niet zoozeer op een verandering in de hoeveelheid der door de capillairmembraan getreden vloeistof, gelijk men vroeger vaak aangenomen had.

Reeds aanstonds kan gezegd worden, dat de experimenteele beoordeeling van deze hypothese van E p p i n g e r bezwaren oplevert, die ook reeds door vroegere onderzoekers, die het vraagstuk van de permeabiliteit der capillairmembraan in het algemeen wilden onderzoeken, ondervonden zijn. Het is n.l. niet mogelijk de weefselvloeistof te verkrijgen onmiddelijk nadat zij uit de capillairmembraan „getreden" is ; dus die vloeistof, die men pleegde aan te duiden met den naam van bloedlymphe. Met alle

aangegeven methoden, ook met die voor enkele jaren door Deuling[1]) vermeld, verkrijgen we wel de uit het bloed „getreden" vloeistof, maar steeds nadat deze door wisselwerkingen met de weefselcellen in meerdere of mindere mate in samenstelling kan zijn veranderd. Dit moge voor het nagaan van de permeabiliteit voor stoffen, die voor het lichaam vreemd zijn, als b.v. ingespoten kleurstoffen, vaak van weinig beteekenis zijn, voor het onderzoek naar de permeabiliteit voor serumeiwitten beteekent het een verzwaring van het probleem.

De meest gangbare opvattingen omtrent de normale permeabiliteit der capillairen voor eiwit, zijn in overeenstemming met die van Eppinger. Ten deele hebben de betreffende onderzoekers zich bij hun aanname laten leiden door de uitkomsten van proeven in vitro met dierlijke- en kunstmatige kolloide membranen verricht, uit welke proeven (dialyse- en filtratieproeven) men aanvankelijk heeft afgeleid, dat met deze membranen steeds een absolute scheiding van kristalloiden en kolloiden kon worden verkregen.

Nieuwere onderzoekingen hebben echter duidelijk aangetoond, dat een membraan in het dierlijk organisme (de capillairmembraan) geheel andere eigenschappen bezitten kan dan b.v. een Bechhold's ultrafilter. In het bijzonder schijnen de onderzoekingen van Krogh,[2]) Dale en zijn medewerkers Richards en Laidlow,[3]) voorts die van Ebbecke[4]) en van vele klinische onderzoekers te bewijzen, dat de capillairen zich volkomen autonoom contraheeren en verwijden kunnen.

Men kan daardoor in het algemeen niet spreken van één bepaalde poriënwijdte van de capillairmembraan en omtrent haar permeabiliteit voor serumeiwit van te voren niets voorspellen. Al naar de membraan, die men op het oog heeft, al naar de grenzen, waartusschen de poriënwijdte van deze zich veranderen kan en al naar de eiwitten, die voor doortreden in aanmerking komen,

---

[1]) B. J. G. N. Deuling, „Bijdrage tot de kennis van weefselvloeistof en beginlymphe" Dissertatie Utrecht 1916.

[2]) Journal of Physiology **52**, 391, 409 en 457, 1919; **53**, 399, 1920; **55**, 412, 1921.

[3]) „ „ **52**, 100, 355, 1918.

[4]) Zentralbl. f. Physiol. 725, 1914; Pflüger's Archir. **169**, 1, 1917.

kunnen de meest uiteenloopende verhoudingen optreden. Daarbij komt nog, dat de factoren die een contractie der capillairen bewerken en de snelheid waarmee die contractie (of een verwijding) in een bepaald geval plaats vindt, van te voren zeer verschillend gedacht kunnen worden en dit de facto onder normale verhoudingen ook reeds zijn. Neemt men dit alles in aanmerking, dan zal men op zijn minst moeten toegeven, dat E p p i n g e r een reeks van factoren, die voor zijne hypothese zeker niet van belang ontbloot zijn, niet in aanmerking heeft kunnen nemen.

Op de beteekenis van deze recente onderzoekingen over de capillairfuncties voor het vraagstuk van de permeabiliteit der capillairmembraan komen we aan het eind van dit hoofdstuk nog even terug. Laten we voorloopig buiten bespreking hetgeen deze onderzoekingen o.i. geleerd hebben omtrent de permeabiliteit van de normale capillairmembraan voor eiwit, dan kunnen we zeggen, dat, nu de z.g.n. bloedlymphe niet verkregen kan worden, er nog twee methoden in aanmerking komen om het bestaan van genoemde permeabiliteit na te gaan. De eene is, dat we direct microscopisch trachten waar te nemen of plasma-eiwit door de capillairmembraan kan gaan, hetzij dan door poriën in of tusschen de endotheelcellen. De tweede is, dat we onderzoeken of er onder physiologische omstandigheden veranderingen in de bloedsamenstelling — en wel speciaal in de eiwitconcentratie van het serum en in de hoeveelheid circuleerend serumeiwit gevonden — kunnen worden, die voor het bestaan van zulk een permeabiliteit pleiten.

Wij hebben de laatstgenoemde methode gekozen om over E p p i n g e r 's hypothese een oordeel te verkrijgen. Om hierbij de normale permeabiliteit der capillairmembraan te vergelijken met die bij oedeem, hebben we de veranderingen nagegaan die onder invloed van watertoevoer in het bloed optreden. Hierbij kon dan tevens de voor het oedeem belangrijke vraag worden onderzocht, of inderdaad reeds onder normale omstandigheden het per os toegediende water na resorptie in den darm en vóór uitscheiding door de nieren uit het bloed in de weefsels treedt en daar tijdelijk vastgehouden wordt gelijk E p p i n g e r aanneemt.

Zoowel voor het onderzoek van de permeabiliteit der capillairmembraan voor eiwit onder normale omstandigheden als in de

gevallen, dat door de straks te noemen middelen, veroorzaakt was dat op de watertoevoer een waterretentie in de weefsels volgde, is dus de weg van het vergelijkend bloedonderzoek gekozen.

Men heeft reeds vaak getracht op deze wijze een inzicht te verkrijgen in de stoornis in de vochtuitwisseling tusschen bloed en weefsels die bij oedeem bestaat. Het resultaat is echter niet evenredig geweest aan de arbeid aan deze onderzoekingen besteed. Verschillende redenen zijn hiervoor op te geven. Allereerst misten we tot voor enkele jaren de vele micro-methoden, die ons in staat stellen een nauwkeurig bloedonderzoek te doen, zonder dat de hiervoor vereischte bloedonttrekking van invloed is op de samenstelling van het bloed. Dan is onze kennis van ontstaan en verdwijnen en van verschillende functies der serumeiwitten nog zeer gering. Verder bestond bij oedeem vaak de moeilijkheid een echte eiwitverarming van het bloed te onderscheiden van een schijnbare ten gevolge van hydraemie, vooral indien er weinig urine uitgescheiden werd. Op de laatste moeilijkheid wees reeds Csátáry.[1]) In velerlei opzicht zijn deze bezwaren thans te ondervangen, zoodat we meenden de methode van het vergelijkend bloedonderzoek met voldoend vertrouwen te kunnen aanwenden om over de opvattingen van Eppinger een oordeel te verkrijgen.

Van de methoden, die wij bezitten om experimenteel de permeabiliteit der capillairen zoodanig te veranderen, dat oedeem kan optreden, hebben we er twee aangewend. In de eerste plaats hebben we bij een drietal konijnen een nephrose teweeggebracht die met oedeem gepaard kan gaan. Dit is de *uraannephrose* het eerst beschreven door Woroschilsky[2]) en uitvoerig bestudeerd door Richter[3]) In de tweede plaats hebben we de permeabiliteit der capillairen gewijzigd door *narcotica* aan te wenden. Op grond van nieuwe onderzoekingen is men er toe gekomen, in de narcose in de eerste plaats een permeabiliteitsvraagstuk te zien. De wijziging in de permeabiliteit, die narcotica bewerken, hangt samen met den invloed die zij hebben op den zwellingstoestand van celmembraancolloiden en hierdoor ook op den samenhang van cellen en membranen. (Onderzoekingen van Winterstein, Höber, Lillie, Osterhout,

[1]) Csàtàry, Arch. Klin. Med. **48**, 358, 1893.

[2]) Vergelijk Biberfeld, Ergebn. d. Physiol. **12** blz. 62.

[3]) Richter, Centralbl. Inn. Med. **65**, 1896, Berl. klin. Wochenschr. No. 48, 1909.

Loeb, Joel, Verzar, e.a.)[1]). Dat die permeabiliteitsverandering speciaal voor de capillairmembraan van zulk een beteekenis kon zijn, dat oedeem kon optreden, was uit de proeven van Magnus[2]) reeds gebleken: Intraveneuze injectie van zoutoplossingen, die normaal geen oedeem verwekte, kon dit na „vergiftiging" met verschillende narcotica wel. Voorts zijn in de litteratuur verschillende gevallen meegedeeld waarin na aether- of chloroformnarcose oedeem was opgetreden, zonder dat van een hart- of nierlijden sprake was (Devaux[3]) e.a.).

Het feit, dat de narcose als een reversibele permeabiliteitsverandering schijnt te mogen worden beschouwd, maakte haar o.i. meer geschikt als middel om in het acute experiment Eppinger's hypothese na te gaan.

De belemmering der diurese, die normaal na watertoevoer optreedt, door de narcose, is reeds beschreven door v. Frey[4]). Deze heeft dien invloed echter met een gansch ander oogmerk onderzocht, dan wij van plan waren te doen.

Voor onze proeven hebben we, om de vergelijking zoo zuiver mogelijk te doen zijn, steeds dieren van ongeveer gelijken voedingstoestand gebruikt, die ook gelijk voedsel kregen.

a. De permeabiliteit der capillairmembraan voor eiwit onder normale verhoudingen.

Om uitspraak te kunnen doen in de vraag of onder normale omstandigheden een permeabiliteit van de capillairmembraan voor serumeiwit aangenomen moet worden ja of neen, hebben we dus de veranderingen nagegaan die na watertoevoer per os in het bloed optreden. De opgaven die hieromtrent in de litteratuur bestaan, zijn òf te tegenstrijdig òf te onvoldoende, dan dat hieruit reeds met zekerheid een conclusie getrokken kan worden. Zoo is b.v. de vraag die het eerst aan de orde komt, of n.l. na

---

[1]) Litteratuur vereenigd in: H. Winterstein, Die Narkose, Berlijn 1919.

[2]) Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm, **42**, 250, 1899, **45**, 1901

[3]) Devaux, Zentralbl. f. Physiol. **38**, 1911.

[4]) v. Frey, Pflüger's Archir. **120**, 66, 1907.

watertoevoer een verdunning van beteekenis in het bloed optreedt, ontkennend beantwoord door Engel en Scharl, [1]) Strauss, [2]) Macallum en Benson [3]), Haldane en Priestley, [4]) Adolph, [5]) Veil, [6]) e.a. terwijl o.a. Ward, [7]) Schmaltz, [8]) Blix [9]) en Cardenal [10]) reeds na opname van kleine hoeveelheden water een duidelijke verdunning van het bloed hebben gevonden. Cardenal heeft zelfs gemeend uit den graad der verdunning het bloedvolume te kunnen berekenen. De tegenspraak kan, naar blijken zal, voor een deel verklaard worden, doordat de onderzoekers niet alle de veranderingen in hetzelfde bloedbestanddeel hebben nagegaan.

Voor onze proeven hebben we konijnen gebruikt. De hoeveelheid water die deze dieren met de maagsonde kregen, bedroeg in een aantal experimenten, waarin we ook het effect op de urinevorming vrij nauwkeurig wilden nagaan, 100 c.c., in een ander aantal experimenten 50 c.c. Voor den graad der verdunning die in het bloed optreedt, zou het overigens, indien wij de uitkomsten der vrij recente proeven van Blix [11]) (ook bij konijnen verricht) konden bevestigen, onverschillig zijn of we 100 of 50 of 25c.c. gaven.

In het bloed zijn bij deze proeven bepaald : de brekingsindex van het serum als maat voor het eiwitgehalte hiervan, het relatieve volume der bloedlichaampjes, het haemoglobinegehalte en het watergehalte van het bloed. Uit eerstgenoemde waarden konden de veranderingen in serumeiwitconcentratie en circuleerende hoeveelheid serumeiwit worden afgeleid en hiermee

---

[1]) Engel en Scharl, Zeitschr. f. klin. Med. **60**, 225, 1906.
[2]) Strauss, „ „ „ „ **60**, 500, 1906.
[3]) Macallum en Benson, Journ. of Biol. Chem. **6**, 87, 1909.
[4]) Haldane en Priestley, Journ. of Physiol. **50**, 269 en 304, 1916. In een onlangs gepubliceerd onderzoek heeft Priestley resultaten verkregen waaruit toch wel een verdunning van beteekenis kan worden afgeleid (Journ. of Physiol. **55**, 305, 1921).
[5]) Adolph, Journ. of Physiol. **55**, 114, 1921.
[6]) Veil, o.a. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **119**, 376, 1916.
[7]) Ward. Amer. Journ. of Physiol. **11**, 394, 1904.
[8]) Schmaltz, D. Arch. f. klin. Med. **47**, 145, 1891.
[9]) l.c.
[10]) Cardenal, Ref. Zentr. bl. f. inn. Med. **35**, 842, 1914.
[11]) l.c.

aanwijzingen verkregen worden omtrent het bestaan van een permeabiliteit der capillairmembraan voor serumeiwit. Door de bepaling van laatstgenoemde waarden kon de verdunningsgraad van het bloed worden vastgesteld en hierdoor uitspraak worden gedaan over E p p i n g e r ' s hypothese omtrent den weg dien het in den darm geresorbeerde water volgt. Alle bepalingen werden steeds in duplo verricht. In de tabellen is steeds het gemiddelde van twee bepalingen opgegeven In een aantal proeven is het totale plasma- en bloedvolume buiten of één uur na toevoer van 50 c.c. water, direct bepaald met de nieuwe kleurstofmethode.

Als maat voor de diurese hebben we, evenals E p p i n g e r deed, het verschil tusschen de per os gegeven hoeveelheid water en de in de eerste drie uur daarna gevormde hoeveelheid urine gekozen. Uit deze hoeveelheid urine werd het z.g.n. *diuretisch effect* (term van E p p i n g e r) berekend, door er van af te trekken de hoeveelheid urine, die het proefdier zonder extra-watertoevoer in drie uur zou gevormd hebben .De spontaan geloosde urine werd opgevangen, verder werd het konijn telkens na één, twee en drie uur gekatheteriseerd en de blaas leeggedrukt. De watertoevoer geschiedde 's ochtends voordat de dieren voedsel hadden gekregen.

Uit de in onderstaande tabellen II—IV meegedeelde uitkomsten mag o.i. worden afgeleid, dat bij onze konijnen *na toevoer van* 100 *of* 50 *c.c. water* met de sonde, *vrij constant belangrijke veranderingen in de samenstelling van het bloed* zijn opgetreden.

Het watergehalte van het bloed was na de watertoevoer steeds vermeerderd. De resultaten van B l i x [1]) werden dus bevestigd, ook wat betreft de percentstoename van het watergehalte, die na toevoer van 100 en van 50 c.c. leidingwater ongeveer van denzelfden graad was.

Onze uitkomsten weken echter in zooverre van die van B l i x af, dat het maximum dezer toename met beide hoeveelheden water na ongeveer gelijken tijd werd bereikt, terwijl volgens B l i x na toedienen van een kleinere hoeveelheid water de verdunning eerder maximaal zou zijn dan na toedienen van een grootere hoeveelheid.

---

[1]) l.c.

Hier volgt nu eerst de beschrijving van één proef waarin 100 cc en van één waarin 50 cc water gegeven werd. De resultaten van een aantal dezer proeven, waarin dezelfde of ook andere veranderingen in de samenstelling van het bloed zijn onderzocht, zijn daarna in eenige tabelllen samengevat.

I.	Tijd	Hoev Urine	Brek.index Serum	Watergehalte totale bloed (uitgedrukt in droogrestpercent.)
100cc H_2O	9.30	—	1.3456	18.62%
	10.30	18cc	1.3447	16.79%
	11.30	62cc	1.3449	16.99%
	12.30	28cc	1.3458	16.72%

II.	Tijd	Hoev. Urine	Brek.index serum	Droogrest totale bloed
50cc H_2O	10.30	—	1.3464	17.94%
	11.30	16cc	1.3460	16.43%
	12.30	34cc	1.3459	16.32%
	1.30	18cc	1.3457	16.40%
		68cc		

Het in proef II gebruikte konijn, vormde buiten extra watertoevoer gemiddeld 11cc urine per uur. Het diuretisch effect in deze proef bedroeg dus : (68—3 × 11 =) 35 t.o.z. van 50cc water toegevoerd = 70%.

TABEL II.

Hoeveelheid urine.

No. v. d. proef	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Vóór de proef gemiddeld p. u.:	12	12	12	11	12	12(?)	13½	=	13	10	12½	13	11	12½	c. c.
in eerste uur	25	30	78	30	28	18	37	—	32	20	17½	—	16	23	,,
,, tweede ,,	55	60		55	60	62	71	—	67	38	36	—	34	29	,,
,, derde ,,	30	20	12	20	21	28	26	—	22	30	15½	—	18	19	,,
Diuretisch effect:	**74**	**74**	**54**	**72**	**73**	**72(?)**	**92½**	—	**82**	**58**	**63**		**70**	**67**	%

In proef 1 tot en met 10 is 100 cc, in proef 11 tot en met 14 is 50 cc water toegediend.

TABEL III.

Brekingsindex bloedserum.

No. v. d. proef:	1	2	3	4	5	6
Vóór H_2O toev.	1.3468	1.3470	1.3470	1.3467	—	1.3456
Na 1 uur:	1.3458	1.3462	1.3467	1.3471	—	1.3447
Na 2 uur:	1.3457	1.3469	1.3477	1.3470	—	1.3449
Na 3 uur:	1.3459	1.3469	1.3476	1.3474	—	1.3458

7	8	9	10	11	12	13	14
1.3460	1.3466	1.3461	—	1.3457	1.3455	1.3464	—
1.3452	1.3461	1.3449	—	1.3453	1.3448	1.3460	—
1.3449	1.3461	—	—	1.3450	1.3448	1.3459	—
1.3459	1.3465	1.3456	—	1.3459	1.3452	1.3457	—

TABEL IV.

Totale watergehalte van het bloed.

(uitgedrukt in droogrestpercentage).

Proef no.	1 4	5	6	7	12	13
Vóór H_2O. toev.:	9.35%	20.45%	18.62%	17.23%	19.76%	17.94%
Na 1 uur:	17.62%	18.59%	16.79%	15.89%	18.13%	16.43%
Na 2 uur:	17.40%	18.40%	16.99%	16.02%	17.94%	16.32%
Na 3 uur:	18.40%	18.05%	16.72%	15.79%	18.05%	16.40%

TABEL V.

Relatieve volume der bloedlichaampjes.

Proef no.	11	12	13	14
Vóór H_2O toev.:	29	30	31	30
Na 1 uur:	25½	26¾	29	28¼
Na 2 uur:	26	26	28½	27
Na 3 uur:	26½	26	28	27

TABEL VI.

Haemoglobinegehalte.

Proef no.	1	2	3	7	9
Voor H_2O-toev.:	61	60	62	66	60
Na 1 uur:	58	57	—	62	54
Na 2 uur:	54	57	58	61	56
Na 3 uur:	54	55	58	61	54

Deze bepalingen zijn verricht volgens de methode van S a h l i. In proef 13 en 14 heb ik de daling van het haemoglobinegehalte na watertoevoer kunnen vaststellen met de zeer nauwkeurige spectrophotometrische methode.

De toename van het watergehalte van het bloed ging blijkens deze tabellen steeds gepaard met een *daling van het haemoglobinegehalte en* van het *relatieve volume der bloedlichaampjes.*

De vergelijking der op verschillende tijden na de watertoevoer vastgestelde veranderingen in het bloed en de op de watertoevoer

volgende diurese (zie tabellen) leert, dat de genoemde veranderingen in de meerderheid der gevallen in het bloed nog aanhielden nadat het maximum der diurese reeds overschreden was. Op dit verschijnsel komen we nog terug.

Het regelmatig optreden der drie genoemde veranderingen wees er o.i. vrij wel zeker op, dat *na de watertoevoer een toename van het plasmavolume* had plaats gevonden en dat we bij de verklaring hier niet in de eerste plaats behoefden te denken aan de veranderingen, die in bloed uit eenzelfde vaatgebied genomen, ook buiten extra-watertoevoer vaak zijn vastgesteld, zonder dat van een vermeerdering van het plasmavolume sprake was. Ten overvloede hebben we (Feringa en van Creveld) nog een aantal *directe bepalingen van het plasmavolume* buiten en één uur na toevoer van 50 c.c. leidingwater met de sonde verricht. De uitvoering en verdere bijzonderheden van de hiervoor gebruikte kleurstofmethode, hebben we elders uitvoerig beschreven. [1])

Bij eenzelfde konijn lag tusschen twee bepalingen steeds een tijdruimte van minstens drie dagen. De bepalingen werden voorts op eenzelfde uur van den dag gedaan en nadat de dieren in de laatste 24 uur geen voedsel hadden gekregen. Bij één reeks konijnen werd als kleurstof trypaanrood gebruikt, bij een andere „Diaminreinblau". De resultaten zijn in de volgende tabellen meegedeeld, waarin de waarden opgegeven onder no. 2 telkens betrekking hebben op bepalingen na watertoevoer verricht.

TABEL VII.

I. Proeven met trypaanrood.

Konijn.		Gewicht.	c.M3. plasm	cM3. bloed	Hoeveelheid bloed p. 100 gr. lich. gew.	
I	1	2550	109.4	168.3	6.6	
	2	2550	127	200	7.84	H_2O.
	3	2530	110.9	177.4	7.01	
II	1	2250	103.2	158	7.02	
	2	2250	123	174	7.73	H_2O.
	3	2250	101.51	150.4	6.68	
III	1	1930	85.5	$127^3/_4$	6.62	
	2	1900	122.2	177	9.32	H_2O.
	3	1870	102.1	146.4	7.83	
IV	1	3250	117.2	192.1	5 91	
	2	3250	146.2	215	6.62	H_2O.
	3	3190	119	175	5.48	

[1]) K. J. Feringa en S. v. Creveld, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **65**, 1297, 1921.

II. Proeven met „Diaminreinblau"

V	1	2980	117.6	196	6.58	H_2O.
	2	2980	140.9	210.3	7.06	
	3	3000	130.3	193.3	6.44	
VI	1	2900	131	200	6.89	H_2O.
	2	2900	139	214	7.38	
	3	2900	131	200	6.89	
VII	1	3350	145.6	217.3	6.49	
	2	—	—	—	—	
	3	3400	146.2	215	6.32	
VIII	1	3000	134.5	189.5	6.32	
	2	—	—	—	—	
	3	3000	127.5	188.9	6.30	

Het blijkt uit deze tabel, dat de toediening van 50 c.c. water steeds een toename van het *plasmavolume* teweegbracht. Hiermee is dus nog eens bevestigd hetgeen op grond van de uitkomsten der overige bepalingen reeds besloten werd.

In de tabel zijn ook waarden voor het *totale bloedvolume* buiten en één uur na toevoer van 50 cc. water opgegeven. Dit bloedvolume is berekend uit het plasmavolume en het relatieve volume der bloedlichaampjes. De vraag of op deze wijze betrouwbare waarden voor het bloedvolume verkregen worden, wordt door vele onderzoekers ontkennend beantwoord. [1]) Volgens Lamson zou het onmogelijk zijn met de kleurstofmethode het ware bloedvolume te leeren kennen, o.a. omdat de grootte der bloedlichaampjes telkens zou wisselen, maar vooral omdat van een vrijwel gelijke verdeeling der roode bloedlichaampjes door het circulatiesysteem absoluut geen sprake zou zijn. Op zulk een gelijke verdeeling gedurende korten tijd en op de aanname, dat de snelle physiologische schommelingen in het bloedvolume door vloeistofuittreding tusschen bloed en weefsels tot stand komen, steunt echter de nieuwe methode ter bepaling van het bloedvolume. In bepaalde organen, zooals de lever, zouden volgens Lamson voorraden van erythrocyten bestaan, die plots in de circulatie kunnen worden gebracht. Deze bezwaren worden door andere onderzoekers niet of niet geheel gedeeld. Uit de vele gegevens die vooral in de Amerikaansche litteraruur van de laatste jaren te vinden zijn, meen ik te mogen afleiden, dat aan de bezwaren van Lamson e.a. niet zulk een groote beteekenis behoeft te worden toegekend. [2])

---

[1]) Zie o.a. Lamson en Nagayama, Journ. Pharm. and Exp. Ther. **15**, 331, 1920.

Smith, Arnold en Whipple, Amer. J. Physiol. **56**, 336, 1921.

[2]) Zie Erlanger, Physiol. Revieuws I, 201, 1921.

Het plasmavolume schijnt met de kleurstofmethode echter in ieder geval zeer nauwkeurig te worden bepaald.

Van *den weg dien het geresorbeerde water volgt*, meenen we op grond van de uitkomsten onzer proeven het volgende te kunnen zeggen. De resorptie van per os toegediend water in den darm geschiedt, blijkens de proeven van O. Cohnheim e.a., in zelfs belangrijke hoeveelheden, bij normale dieren binnen het eerste uur na de watertoevoer. De diurese bereikte in onze proeven (zoowel na toediening van 50 als van 100 c.c. H_2O) echter pas haar maximum in het tweede uur na de watertoevoer terwijl de *verdunning van het bloed* vóór dien *niet van dien aard was dat aangenomen kon worden, dat al het geresorbeerde water in het bloed was gebleven*. Ook vonden wij evenals Blix, dat de graad der verdunning van de hoeveelheid toegediend water vrijwel onafhankelijk was, terwijl we toch o.a. uit het verloop der diurese meenden te mogen afleiden, dat van een belangrijk verschil in snelheid van resorptie der hoeveelheid van 100 en 50 c.c. in den darm, geen sprake was (dit in tegenstelling met de opvatting van Blix).

Uit een en ander zouden we willen concludeeren, dat in ieder geval *een belangrijk deel van het geresorbeerde water na resorptie uit het bloed tijdelijk in de weefsels wordt opgenomen, alvorens via het bloed door de nieren te worden geëlimineerd*:

De veranderingen in de serumeiwitconcentratie. Alvorens we deze bespreken enkele opmerkingen. De vaststelling van de eiwitconcentratie van het serum langs refractometrischen weg geldt vrij algemeen tevens als een goed middel om de verdunning van het bloed te leeren kennen, d.w.z. de schommelingen in het plasmavolume, die tot stand komen doordat de verhoudingen tusschen de in en uit het bloed stroomende hoeveelheden vloeistof varieëren. Deze methode, die vooral in de kliniek vaak wordt aangewend, kan echter slechts dan voldoende nauwkeurig genoemd worden, indien de hoeveelheid in de bloedbaan circuleerend serumeiwit ongeveer constant is en de in en uit het bloed stroomende vloeistof nagenoeg eiwitvrij is. Vrij algemeen neemt men dit aan en de onder normale omstandigheden voorkomende schommelingen in het eiwitgehalte van het serum — die volgens

Böhme[1]) e.a. onafhankelijk van de voeding zijn en bij den mensch varieëren tusschen 7.42 en 9.13 %, wat overeenkomt met een brekingsindex van resp. 1.34873 en 1.35168 (Reiss)[2]) — worden dus beschouwd als een gevolg van een meerdere of mindere verdunning van het bloed met een eiwitvrije vloeistof. Uit het feit, dat Engel en Scharl[3]), Strauss[4]) e.a. na drinken van zelfs groote hoeveelheden water geen verandering in de brekingsindex vonden, heeft men dan ook geconcludeerd, dat onder die omstandigheden geen bloedverdunning optreedt.

Gelijk uit de tabellen blijkt, waren de veranderingen die bij onze proefdieren door de watertoevoer in de serumeiwitconcentratie werden teweeggebracht i.h.a. ook gering. Aan het eind van het eerste uur na de watertoevoer werd in de meeste proeven een vermindering van de brekingsindex gevonden, die slechts in proef 9 belangrijk was, n.l. een daling van 1.3461 tot 1.3449. Daarentegen werd in proef 4 in den aanvang een geringe toename van de brekingsindex gevonden. In ongeveer alle proeven bleek echter op een aanvankelijke zeer geringe afname van de brekingsindex een toename te volgen en wel een zoodanige, dat aan het eind van het tweede en ook nog van het derde uur na de watertoevoer de oorspronkelijke waarde van de brekingsindex weder was bereikt of deze zelfs overschreden was (zie b.v. proef 3 en 4).

Wanneer we de veranderingen in de brekingsindex echter vergelijken met die vastgesteld in het plasmavolume, in het watergehalte van het totale bloed, etc. dan meenen we te moeten concludeeren, dat *de veranderingen in het serumeiwitgehalte* (aangegeven door de brekingsindex) *niet als voldoend nauwkeurige maatstaf voor deverdunning van het bloed kunnen worden beschouwd* en tevens dat *de hoeveelheid circuleerend serumeiwit onder normale omstandigheden niet constant is.* Immers, indien alleen een verdunning van het serum met een eiwitvrije vloeistof had plaats gehad hadden we, in overeenstemming met de vrij regelmatige veranderingen in de overige bepaalde bloedbestanddeelen ook in de brekingsindex van het serum wijzigingen van vrijwel gelijken aard en sterkte

[1]) A. Böhme, Deutsch Arch. f. klin. Med. **103**, 522, 1911.
[2]) E. Reiss, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., **51**, 35, 1903.
[3]) l. c.
[4]) l. c.

mogen verwachten en gelijkend op die, welke men verkrijgt wanneer men in vitro serum verdunt met wisselende hoeveelheden van een physiologisch geequilibreerde zoutoplossing of van een ultrafiltraat van serum. Onderstaande tabel geeft een voorbeeld van de veranderingen in de brekingsindex, die bij zulke verdunningen in vitro gevonden worden. Ter vergelijking zijn ook de veranderingen bij verdunning met aqua dest. opgegeven.

TABEL VIII.

	Brekingsindex.
Verhouding hoeveelheid serum : ultrafiltraat = 5 : 1	1.3450
„ „ „ „ = 10 : 1	1.3460
„ „ „ „ = 15 : 1	1.3463
„ „ „ „ = 20 : 1	1.3468
Verhouding serum : qua dest. = 5 : 1	1.3444
„ „ „ „ = 10 : 1	1.3458
„ „ „ „ = 15 : 1	1.3461
„ „ „ „ = 20 : 1	1.3463

De brekingsindex van het serum waarvan hierbij is uitgegaan, bedroeg 1.3471 ; die van het gedestilleerd water 1.3330 en die van het ultrafilatart 1.3341.

De vergelijking met de in vivo gevonden veranderingen leert, dat ondanks een vermeerdering van het plasmavolume van 10% of meer, de brekingsindex van het serum met een enkele uitzondering een veel geringer verdunning aantoonde. Maar bovendien waren deze veranderingen veel onregelmatiger dan die in het watergehalte van het totale bloed, in het relatieve volume der bloedlichaampjes, etc.

Bij de verklaring van deze geringere verdunning, die i.h.a. in het serum gevonden werd, diende rekening gehouden te worden met een mogelijk verschil in „Quellungsbreite" tusschen de verschillende bloedbestanddeelen, waaronder wordt verstaan de grootst mogelijke verandering in de hoeveelheid water die onder verschillende omstandigheden opgenomen kan worden (B e c h h o l d) [1]). Uit de bloedanalyses van A b d e r h a l d e n [2]) en E n g e l s [3]), heeft B e c h h o l d inderdaad afgeleid, dat deze

[1]) B e c h h o l d, „Die Kolloide in Biologie u. Medizin" 2e dr. 1920.
[2]) A n d e r h a l d e n, Zeitschr. f. physiol. Chemie **25**, 67, 1985.
[3]) E n g e l s, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **51**, 346, 1904.

„Quellungsbreite" ook bij konijnen, waar alle bloedbestanddeelen een relatief hoog watergehalte kunnen hebben, voor serum het geringst is; zij neemt af in de volgende rij: fibrine totale bloed roode bloedlichaampjes serum. Een geringe verdunning van het serum zou dus heel goed gepaard kunnen gaan met een belangrijke verdunning van het totale bloed of van het bloedplasma. Een constant blijven van het serumeiwitgehalte is hierbij echter uitgesloten en zeker een toename van dit gehalte, ook al is die toename nog zoo gering. Toch is dit in meerdere van onze proeven gevonden, zoodat genoemde mogelijkheid voor de verklaring ontoereikend is. Daarbij valt nog te bedenken, dat bij proeven in vitro de „Quellungsbreite" van het serum niet zoo gering bleek te zijn (Hamburger[4]), Takeo Takei[5]) in vergelijking met de andere bloedbestanddeelen.

Dat de brekingsindex vóór en na watertoevoer een gelijkjuiste maat voor het eiwitgehalte van het serum was, mocht o.i. aangenomen worden, waar bij alle schommelingen die onder physiologische omstandigheden in het bloedvolume voorkomen, de isotonie van het serum steeds ongeveer constant blijft (Hamburger). Ook al zijn dus na watertoevoer verander ngen in het gehalte aan verschillende bestanddeelen (NaCl, eiwitafbraakproducten) in het bloed gevonden, zoo was o.i. toch de aanname gerechtvaardigd, dat de fractie van de brekingsindex die op rekening van de eiwitvrije bestanddeelen van het serum kwam, vóór en na watertoevoer slechts weinig varieerde. Ten overvloede hebben we de brekingsindex van deze z.g.n. „non-protein rest" in een aantal proeven bepaald met behulp van den refractometer van Pulfrich („Neukonstruction"). De resultaten zijn in de volgende tabel vereenigd, waarin ook de waarden voor de brekingsindex van het serum en voor het relatieve volume der bloedlichaampjes in deze proeven verkregen, zijn vermeld. Waar we bij dezen refractometer niet de beschikking hadden over een „Hilfsprisma", was voor iedere bepaling ongeveer 1 c.c. serum noodig. Om de compliceerde factor van de te groote bloedonttrekking te ontgaan, is daarom in iedere proef na de watertoevoer slechts één keer het bloed onderzocht.

[1]) Hamburger, „Osm. Dr. u. Ionenlehre" I, blz. 183.

[2]) Takeo Takei, Biochem. Zeitschr. **115**, 220, 1921.

TABEL IX.

	Brek.index	Brek.index „Non-protein"-rest.	Relat. vol. der bloedlich.
I. Vóór watertoevoer:	1.34458	0.00272	34
1½ u. na toevoer van 50 cc H_2O :	1.34403	0.00272	31
II. Vóór watertoevoer:	1.34528	0.00270	32
1 u. na toevoer van 100 cc H_2O.	1.34502	0.00267	28
III. Vóór watertoevoer :	1.34475	0.00269	34
1 u. na toevoer van 50 cc. H_2O.	1.34431	0,00263	31⅓

Deze tabel leert, dat de brekingsindex der „non-protein" rest vóór en na de toevoer van 50 of 100 c.c.H_2O, ongeveer niet verschilde. Overigens zijn uit deze proeven dezelfde conclusies te trekken als uit de hiervoor beschreven proeven, wat betreft de veranderingen in plasmavolume en serumeiwitconcentratie. Uit de onevenredigheid, die in vrijwel alle proeven bleek te bestaan tusschen die veranderingen in het plasmavolume en die in de serumeiwitconcentratie meenen, we te mogen concludeeren, dat de *hoeveelheid circuleerend serumeiwit normaliter niet constant is.* Een directe bepaling van deze hoeveelheid met de methode van Magnus[1]) of met de door White en Erlanger[2]) gewijzigde methode van Magnus, scheen ons in ieder geval voor die gevallen waarin de serumeiwitconcentratie ondanks een toename van het plasmavolume, niet of in verhouding slechts zeer weinig was afgenomen, overbodig. Of die hoeveelheid in de enkele gevallen, dat wel een *belangrijke* afname van de serumeiwitconcentratie bij toename van het plasmavolume was gevonden, misschien toch ook nog veranderd was, heb ik niet nader gecontroleerd. Onder dergelijke omstandigheden is dit in het laatste jaar echter met positief resultaat gedaan door Samson[3]) en door White en Erlanger[4])

---

[1]) Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **54**, 68.
[2]) White en Erlanger, Amer. Journ. of Physiol. **54**, 1, 1920.
[3]) Samson, Boichem. Zeitschr., **118**, 55, 1921.
[4]) l.c.

Het voorkomen van zulke snelle veranderingen van de hoeveelheid circuleerend serumeiwit volgt nu ook uit de recente onderzoekingen van Gross en Kestner,[1]) Eckert,[2]) Bogendörfer,[3]) Samson,[4]) Wilbrand,[5]) White en Erlanger,[6]) Meyer-Bisch,[7]) e.a. Het betreft in deze onderzoekingen wijzigingen in de bloedsamenstelling na spierarbeid of na sterk zweeten of na extra zouttoevoer of bij verandering van den bloeddruk of na intraveneuze injecties van zeer kleine hoeveelheden NaCl of glucose of na idem van een hypertonische gom-glucoseoplossing. In al deze gevallen mocht uit de afwezigheid van een evenredigheid tusschen de veranderingen in het bloedvolume en in de serumeiwitconcentratie, worden geconcludeerd, dat een (vaak belangrijke) toe - of afname van de hoeveelheid circuleerend serumeiwit had plaats gevonden of kon dit gelijk reeds gezegd, door directe berekening worden aangetoond. Slechts bij de wijzigingen na intraveneuze injecties vastgesteld, kon hierbij gedacht worden aan een mogelijk gevolg van een verandering der normale permeabiliteit der capillairmembraan voor serumeiwit. Maar voor die onder de andere genoemde omstandigheden gevonden, moet de verklaring wel in de eerste plaats gezocht worden in *het permeabel zijn der normale capillairmembraan voor serumeiwit.* De factoren, die daarneven aanleiding kunnen geven tot veranderingen in de circuleerende hoeveelheid serumeiwit, doen dit n.l. gelijk bij onderzoek herhaaldelijk gebleken is, zelfs in combinatie, niet in die mate of niet binnen zoo korten tijd, dat hierdoor de gevonden veranderingen zich laten verklaren. Dit geldt b.v. voor zoover het vermeerderingen *en* verminderingen in de serumeiwithoeveelheid betreft, voor den invloed van wijzigingen in het eiwitgehalte van de uit de ductus thoracicus stroomende lymphe (Meyer-Bisch) en wat de vermeerderingen alleen betreft, voor den invloed van eiwit-

[1]) Grosz en Kestner, Zeitschr. f. Biol. **70**, 187, 1919.

[2]) Eckert „ „ „ **71**, 137, 1920.

[3]) Zie o.a. Bogendörfer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., **89**, 252, 1921.

[4]) l. c.

[5]) Wilbrand, Biochem. Zeitschr., **118**, 61, 1921.

[6]) l. c.

[7]) Zie o.a. Meyer-Bisch, Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med. Bd. **24** en **25**.

afgifte door de bloedlichaampjes aan het bloedplasma die Scott [1]) bij verdunning van het bloed in vito vond (White en Erlanger [2]).

Uit het feit, dat gebleken is, dat bij gelijke verandering in het bloedvolume, zeer ongelijke wijzigingen in de serumeiwitconcentratie (in onze proeven in de brekingsindex) en dus ook in de circuleerende hoeveelheid serumeiwit kunnen optreden, meenen we verder te mogen afleiden, dat *de normale permeabiliteit der capillairen voor serumeiwit kwantitief variabel* is. Die gevolgtrekking laat zich illustreeren, wanneer we met elkaar vergelijken het verloop der diurese en de bloedveranderingen na de watertoevoer. Evenals dit bij den gezonden mensch doorgaans het geval is, werd ook bij het konijn door een éénmalige toevoer van een hoeveelheid water per os een diurese opgewekt. Deze toename der urineafscheiding was, zoowel in de proeven waarbij 50 c.c. als bij die waar 100 c.c. leidingwater gegeven werd, bij onze konijnen constant reeds in het eerste uur na de watertoevoer waar te nemen, bereikte haar maximum in het tweede uur om dan tot normaal te dalen. Wat de samenstelling der bij deze proeven verkregen urine betreft, volsta ik met mee te deelen, dat deze herhaaldelijk door mij is onderzocht en dat daarbij gebleken is, dat bij het konijn na zulk een watertoevoer dezelfde veranderingen in soortelijk gewicht, zoutgehalte der urine, etc. optreden als ook bij gezonde menschen zijn vastgesteld en die in de kliniek thans de basis voor de verdunningsproeven vormen.

Vergelijking van eiwitconcentratie en plasmavolume vóór en na het maximum der diurese leert nu, dat het eiwitgehalte nadat dit maximum der diurese overschreden was (d.w.z. nadat een groote hoeveelheid van een eiwitvrije vloeistof het lichaam via het bloed verlaten heeft) wel — gelijk verwacht kon worden — bijna constant hooger was dan vóór dien, maar de toename van het plasmavolume bleek dan vaak nog in ongeveer gelijke mate te bestaan als aan het eind van het eerste uur na de watertoevoer. Dit laat zich niet anders verklaren dan door aan te nemen, dat in die gevallen nadat het maximum der diurese voorbij was,

---

[1]) Scott., Journ. of Physiol. **50**, 128 en 157, 1915/'16.

[2]) l. c.

het bloed verdund werd met een vloeistof die eiwitrijker was dan die welke direct na de watertoevoer het bloed had verdund.

De conclusies waartoe we hierboven zijn gekomen en op grond waarvan we de eerste hypothese van Eppinger meenen te moeten verwerpen, worden nu gesteund door de uitkomsten van de recente onderzoekingen over de functies der capillairen waarvan in den aanvang van dit hoofdstuk reeds sprake was. Over deze onderzoekingen tot slot nog enkele opmerkingen.

De vraag van het bestaan van een perifere regulatie van het lumen der capillairen is door deze uitgebreide onderzoekingen van Krogh, Ebbecke, Dale, Richards en Laidlow e.a. in bevestigenden zin beantwoord. Zoowel uit de onderzoekingen van Krogh, als uit die der andere genoemde onderzoekers, mag nu afgeleid worden, dat met de veranderingen in het lumen der capillairen, gelijk te verwachten was, ook wijzigingen in de permeabiliteit gepaard kunnen gaan, die ook de plasmaeiwitten betreffen. Met Harrop[1]) heeft de Deensche onderzoeker b.v. waargenomen, hoe onder omstandigheden die in vivo in ieder geval in bepaalde capillairgebieden zooals die van spieren en huid normaal voorkomen, de capillairen voor alle plasmaeiwitten permeabel kunnen worden. Dat bleek bij proeven waarin de capillairen in de tong van den kikvorsch werden onderzocht, o.a. het geval te zijn bij plotselinge verwijding der capillairen en te berusten op het optreden van poriën tusschen de endotheelcellen waardoor de plasmaeiwitten — zelfs die met de grootste moleculen (fibrinogeen) — en deeltjes van een vooraf ingespoten colloidale kleurstof, uit het bloed in de weefsels konden treden.

Van bijzondere beteekenis voor de verklaring van de normaal voorkomende veranderlijkheid van de permeabiliteit voor eiwit, die ook wij meenden te moeten aannemen, is zeker de conclusie waartoe de moderne onderzoekers bijna unaniem gekomen zijn, dat n.l. voor het capillair-motorisch mechanisme (Krogh) een periphere *chemische* regulatie bestaat en dat een passieve verwijding der capillairen van uit de arteriën geen rol speelt. Hierdoor

---

[1]) Krogh en Harrop, J. of. Physiol. 54, CXXV, 1921.

wordt dus allereerst uitspraak gedaan in de strijdvraag, die tusschen vroegere onderzoekers, die ook reeds voor het bestaan van een perifere regulatie van het capillairlumen hadden gepleit, was blijven bestaan, n.l. of er sprake was van een chemische of van een nerveuze regulatie (Severini, Steinach en Kahn, Gaskell, e.a.). Maar voorts schijnen we nu te mogen zeggen, dat het lumen der capillairen in de eerste plaats bepaald wordt door de concentratie der producten die normaal de contractie regelen. Wat dit betreft zijn, vooral op grond van de onderzoekingen van Ebbecke en van Dale c.s., de veranderingen in lumen der capillairen in de eerste plaats te beschouwen als locale weefselreacties, waarbij de concentratie van bepaalde normale componenten der stofwisseling bepaalt of een contractie of verwijding optreedt. Welke die componenten zijn, daar-, over heerscht nog veel onzekerheid. Of men hiertoe echter, gelijk de onderzoekingen van Dale en zijn medewerkers schijnen te wettigen, het histamine rekent waarvan de vorming in het normale organisme is aangetoond (Abel en Kubota[1]) of de CO_2-concentratie van het bloed (Henderson en Harvey[2]) e.a.) of beide en nog andere producten, in alle gevallen kunnen we aannemen, dat hun concentratie in de weefsels onder normale omstandigheden dermate kan varieëren, dat een zeer verschillende verandering in het lumen der capillairen en in hun permeabiliteit voor eiwit kan optreden. Dat dit voor het histamine o.a. ook na watertoevoer het geval is, volgt o.i. uit de onderzoekingen van Heilner,.[3]) Cushny,[4]) Orr,[5]) e.a.

In het geval van CO_2 hebben we zeer waarschijnlijk niet te doen met een specifieken invloed hiervan (dit wordt trouwens door de genoemde onderzoekers in het midden gelaten) maar met die van de verandering in concentratie van één der ionen, waartoe wijzigingen van de CO_2-spanning van het bloed aanleiding geven. Als zoodanig komt het eerst in aanmerking de bicarbonaationenconcentratie (Hamburger, v. Slyke). De beteekenis van veranderingen

[1]) Abel en Kubota, J. Pharm. and Exper. Ther., **13**, 243, 1919.
[2]) Henderson en Harvey, Amer. Journ. Physiol. **46**, 533, 1918.
[3]) Heilner, Zeitschr. f. Biol. **49**, 373, 1907.
[4]) Cushny, „The Secretion of Urine" Londen 1917.
[5]) Orr. Journ. of Physiol., **54**, XI, 1921.

in de laatstgenoemde concentratie, mag op grond van de uitkomsten der onderzoekingen in de laatste jaren in het physiologisch laboratorium te Groningen verricht (Hamburger en Brinkman,[1]) Brinkman en Mej. v. Dam,[2]) e.a.) teruggebracht worden op die in de calciumionenconcentratie van het bloedplasma, welke evenals die in de histamine-concentratie slechts gering behoeven te zijn om physiologisch belangrijke effecten te hebben.

Bij het bovenstaande valt natuurlijk te bedenken, dat al mag aangenomen worden, dat de permeabiliteit der capillairmembraan met de veranderingen in lumen der capillairen varieert, die permeabiliteit daarnaast zoowel kwalitatief als kwantitatief nog door vele andere factoren beinvloedbaar is. Wat den aard van deze factoren en speciaal de permeabiliteit voor de plasmaeiwitten betreft, is door nieuwere onderzoekingen weder de groote beteekenis van de mechanische factoren gebleken, d.w.z. de drukverhoudingen aan weerszijden van de capillairmembraan. (Krogh, Seidel[3]) e.a.)

Wat betreft de analogie, die volgens Eppinger zou bestaan tusschen het niet-doorlaatbaar zijn voor eiwit van de glomerulusmembraan en van de capillairmembraan in de rest van het lichaam, tot slot het volgende. Voor de glomerulusmembraan schijnen tot dusver nog gegronde argumenten voor het voorkomen van een zelfs geringe permeabiliteit voor serumeiwit onder normale omstandigheden te ontbreken, in tegenstelling dus met wat voor de capillairmembraan in de rest van het lichaam o.i., in het algemeen gesproken, geldt. De anatomische en functioneele verhoudingen bij de glomerulusmembraan, in menig opzicht zoo belangrijk afwijkend van die elders in het lichaam en meer speciaal het verband tusschen glomeruli en tubuli, leveren voor een nader onderzoek, van de betreffende vraag, groote bezwaren op. Hier willen we de vraag of de normale glomerulusmembraanserum-eiwit *kan* doorlaten, verder onbesproken laten.

---

[1]) Hamburger en Brinkman, Biochem. Zeitschr. **88**, 97, 1918.

[2]) Brinkman en Mej. v. Dam, Versl. Kon. Akad. v. Wetensch. Zitting van 18 Dec. 1920.

[3]) Zie o.a. Seidel, v. Graefe's Arch. f. Ophthalmologie **101**, 383, 1920.

Om de hypothese van Eppinger, volgens welke de normale capillairmembraan niet of slechts in geringe mate doorlaatbaar zou zijn voor serumeiwit, experimenteel na te gaan, hebben wij onderzocht, welke veranderingen bij het gezonde dier na watertoevoer per os in het bloed optreden. Hiertoe bleek in onze proeven te behooren een hydraemische plethora. Tusschen de veranderingen in het plasmavolume en die in de serumeiwitconcentratie hierbij gevonden, bestond echter geen evenredigheid. *Het serumeiwitgehalte kon gelijk blijven ondanks een belangrijke toename van het plasmavolume.* Hieruit werd geconcludeerd, dat de *circuleerende hoeveelheid serumeiwit niet constant is* en dat de *normale capillairmembraan voor serumeiwit wel permeabel* is. Voor de glomeruslusmembraan werd het bestaan van zulk een permeabiliteit in het midden gelaten. De ongelijke waarden voor het serumeiwitgehalte bij gelijke toename van het plasmavolume verkregen, wezen er o.i. daarnaast op, dat de *normale permeabiliteit voor eiwit variabel* moet zijn. In dit verband werden de uitkomsten der recente onderzoekingen over de functies der capillairen meegedeeld.

De veranderingen in het plasmavolume vastgesteld na toevoer van een bepaalde hoeveelheid water, pleitten tot op zekere hoogte *wel* voor de opvatting van Eppinger volgens welke *het in den darm geresorbeerde water eerst de weefsels passeert alvorens via het bloed door de nieren te worden geëlimineerd.*

---

b. De permeabiliteit der capillairmembraan voor eiwit bij het narcose-oedeem.

De vraag of de veranderingen in de permeabilitiet der capillairmembraan bij oedeem bestaan in of in ieder geval gepaard gaan met een kwalitatief gewijzigde doorlaatbaarheid voor de serumeiwitten in den zin der Eppinger'sche hypothese, moeten we, na de conclusies die we hierboven omtrent de normale permeabiliteit voor serumeiwit trokken, ontkennend beantwoorden. Hoewel nu hiertegen a priori verschillende argumenten waren aan te voeren, hebben we nog nagegaan of bij oedeem wellicht constant sprake kon zijn van een kwantitatieve wijziging

van de permeabiliteit, in zooverre, dat wellicht bij oedeem steeds een vloeistof met een hoog eiwitgehalte door de capillairmembraan ging, in tegenstelling met normaal, wanneer dit eiwitgehalte zou kunnen varieeren.

De beoordeeling van het bestaan van een permeabiliteitsverandering geschiedt in vivo in het algemeen het best door het acute experiment; hier, waar het de serumeiwitten betrof, scheen het zeker aanbevelenswaardig op deze wijze de permeabiliteitsverandering na te gaan. Uit de wijzigingen in concentratie en hoeveelheid van de serumeiwitten heeft men immers bij de meer chronische oedemen reeds vaak tevergeefs getracht het bestaan van een bepaalde verandering in de permeabiliteit der capillairmembraan voor deze eiwitten af te leiden.

Zulk een acute verandering der permeabiliteit die tot oedeem kan leiden, wordt nu volgens meerdere onderzoekers teweeggebracht door narcotica. Bij de onderzoekingen over het wezen der permeabiliteitsverandering van cellen en membranen die narcotica bewerken, is evenwel de permeabiliteit voor eiwitten in den regel niet nagegaan. Wel heeft men eenige keeren in het bloedserum veranderingen — en wel verminderingen — in de eiwitconcentratie tijdens de narcose gevonden (Buck, [1]) Mahnert [2])).

Ter verklaring hiervan wordt door Mahnert echter niet opgegeven een abnormaal veel uittreden van serumeiwit, maar in tegendeel het instroomen van een eiwitarme vloeistof in het bloed ten gevolge van een daling van den arterieelen bloeddruk. Hierbij is echter niet in aanmerking genomen, dat het voor de richting van den vloeistofstroom naar of uit het bloed niet aankomt op den druk in de arterien maar in hoofdzaak op dien in de capillairen. Of deze laatste druk tijdens een narcose dezelfde veranderingen vertoont als de arterieele bloeddruk, mag na de nieuwere onderzoekingen van Yandell Henderson, [3]) Wiggers, [4]) e.a. over de wijzigingen in de drukverhoudingen in arterien en venae tijdens narcose en de oorzaken hiervan, wel eenigszins betwijfeld worden. Voegen we hieraan toe, dat Bazett [5]) gevonden heeft, dat bij daling van den bloeddruk ten gevolge van een langdurige narcose, het bloedvolume meest niet toegenomen was, in-

---

[1]) L. W. Buck, J. Pharmac. and Exp. Ther., **5**, 553, 1913/'14.

[2]) Mahnert, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, **110**, 1, 1920.

[3]) Zie Y. Henderson en Harvey, Amer. J. Physiol. **46**, 533, 1918.

[4]) Wiggers, zie o.a. Amer. Journ. Physiol. **45**, 485, 1918.

[5]) Bazett, Journ. of Physiol. **53**, 334, 1920.
Proc. Roy. Soc. 90B, 415, 1919.

tegendeel eer iets afgenomen, dus het tegenovergestelde van hetgeen de opvatting van Mahnert e.a. zou doen verwachten, dan zou dus het afnemen van de eiwitconcentratie van het serum door de narcose zeer goed kunnen wijzen op het uittreden van een eiwitrijke vloeistof in de weefsels, vooral indien hierbij ook het bloedvolume bleek af te nemen. Het bezwaar dat a priori, op grond van de abnormale drukverhoudingen tegen het nagaan van de permeabiliteitsverandering door een algemeene narcose teweeggebracht, kon worden aangevoerd, scheen ons door de uitkomsten der jongste onderzoekingen ook voor een belangrijk deel weerlegd.

Waar tegen de proeven van Mahnert aan te merken was, dat alleen de serumeiwitconcentratie zonder meer was bepaald en het effect van de (belangrijke ?) bloedonttrekking, welke deze onderzoeker toepaste, niet was nagegaan, hebben we zijn proeven herhaald bij konijnen, daarbij echter tevens lettend op de veranderingen in het bloedvolume. De serumeiwitconcentratie werd bepaald vlak vóór een narcose, tijdens de narcose zoodra de cornea-reflex verdwenen was en bovendien in den regel ook eenigen tijd (10 min. - ½ uur) nadat de reflexen teruggekeerd waren. De resultaten zijn in de volgende tabel vereenigd. Voor deze proeven werden met opzet narcotica met een sterk effect op het circulatieapparaat gebruikt, n.l. aether en een mengsel van alcohol-aether en chloroform. Enkele bepalingen van de eiwitconcentratie zijn verricht met den refractometer van Pulfrich („Neukonstruktion").

TABEL X.

Brekingsindex van het serum vóór, tijdens en na afloop van een narcose.

No. van de proef	Vóór de narcose	Tijdens de narcose	Na afloop der narcose	Duur van de narcose	Aard en hoeveelheid v. h. gebr. narcoticum
1	1.3468	1.3466	1.3468	20 min.	15 cc aether
2	1.3469	1.3469	—	20 „	20 „ „
3	1.3477	1.3472	1.3466	20 „	12 „ „
4	1.3479	1.3490	1.3479	15 „	15 „ „
5	1.34645	1.34641	—	20 „	20 „ „
6	1.34691	1.34697	—	20 „	15 „ v. h. alcohol aether-chloroform-mengsel
7	1.34683	—	1.34678	15 „	14 „ „

	Proef No.	Vóór narcose	Tijdens de narcose	Na afloop der narcose
Relat. volume der bloedlich.	1	34	36	34
	2	36	33	35
Haemoglobine-gehalte	3	58	56	53
	4	62	65	61

We zien uit deze tabel, dat van een constante vermindering van de eiwitconcentratie tijdens de narcose met verschillende narcotica, in onze proeven geen sprake was. Evenmin was in de gevallen dat een zoodanige vermindering wel gevonden werd, gelijk uit enkele in de tabel vermelde uitkomsten blijken kan, van een verandering van het bloedvolume (beoordeeld naar de veranderingen in het haemoglobinegehalte of in het relatieve volume der bloedlichaampjes) in een bepaalde richting sprake. In het algemeen bleven de geconstateerde veranderingen binnen de grenzen, waartusschen onder normale omstandigheden serumeiwitconcentratie en plasmavolume schommelen.

De narcose alleen bracht dus geen veranderingen teweeg, die voor een veel uittreden van serumeiwit pleitten.

Er was o.i. aanleiding die proeven aldus te herhalen, dat met de narcose een extra-watertoevoer gecombineerd werd. Immers bij zulk een overlading van het genarcotiseerde dier met water kon op grond van de uitkomsten der proeven van M a g n u s, e.a. inderdaad het optreden van oedeem verwacht worden. Waar blijkens de proeven van v. F r e y [1]) de resorptie van per os gegeven water in den darm door de narcose niet belemmerd wordt, meenden we deze wijze van vochttoevoer te mogen prefereeren boven de intraveneuze injectie. Nu is bij zulk een watertoevoer per os gecombineerd met een narcose, een sterke belemmering der diurese vastgesteld. De mogelijkheid bestond, dat deze in hoofdzaak teweeggebracht werd door binding van het toegevoerde water in de weefsels als een gevolg van een te veel uittreden van serumeiwit. Indien dit het geval was, zou zulks aan veranderingen in de bloedsamenstelling te merken moeten zijn.

In de volgende tabellen zijn de resultaten meegedeeld van enkele van dergelijke proeven waarin de narcose gecombineerd werd met een extra-watertoevoer.

Als narcotica gebruikte ik in deze wateruitscheidingsproeven gecombineerd met een narcose: aether, een mengsel van alcohol, aether en chloroform en als narcoticum met een minder grooten invloed op de bloedsomloop, hydrochloras morphini.

---

[1]) l. c.

TABEL XI.

Watertoevoer per os gevolgd door een narcose.

Proef I. Watertoevoer om 9 u. 15 (100 cc).
Aethernarcose van 9.45 tot 10 u.

Tijd	Hoev. urine	Brek.index serum	Haemogl. gehalte
9.15	—	1.4813	63
9.45	6 cc	1.3477	—
10.15	10 cc	1.3464	60
11.15	10 cc	1.3459	58
12.15	14 cc	1.3462	58
	40 cc	Diuret. effect pl.m. 7 %.	

Proef II. Watertoevoer om 10 u. 30 (100 c.c.).
Aethernarcose van 10.55 tot 11.10.

Tijd	Hoev. urine	Brek.index serum	Haemogl. gehalte
10.30	—	1.3474	65
10.50	6 cc	1.3472	64 (11 u.)
11.30	5 cc	1.3466	—
12.30	11 cc	1.3452	58
1.30	22 cc	1.3457	56
	44 cc	Diuret. effect pl.m. 11%.	

Proef III. Watertoevoer (100 cc) om 10 u,
Narcose met alcohol-aether-chloroformmengsel van 10.30—10.45.

Tijd	Hoev. urine	Brek.index serum	Watergeh. bloed (droogrest)
10.—	—	1.3475	16.75%
10.40	13 cc	1.3472	16.43%
11.—	8 cc	1.3461	15.63%
12.—	15 cc	1.3463	15.72%
1.—	29 cc	1.3468	15.03%
	65 cc.		

Proef IV. Watertoevoer (50 cc) om 10 u.
10 u. 5 subcutaan 2 cc. van een 2%-oplossing van hydrochloras morphini

Tijd	Hoev. urine	Brek.index serum	Watergeh. bloed (droogrest)
9.30	(11 cc p. u.)	1.3469	17.12%
10.—	7½ cc	—	—
11.—	15 cc	1.3466	16.26%
12.—	18 cc	1.3452	15.93%
1.—	22 cc	1.3459	15.88%
	55 cc		

TABEL XII.

Watertoevoer per os na voorafgaande of vooraf aangevangen narcose.

Proef I. Aethernarcose van 9.15—9.30.
Watertoevoer (100 cc) om 10 u.

Tijd	Hoev. urine	Brek.index serum	Haemogl. gehalte
9.—	—	1.3468	63
9.30	—	1.3466	63
9.55	—	1.3466	63
10.30	—	1.3465	66
11.—	18 cc	1.3460	67
12.—	42 cc	1.3452	60
1.—	23 cc	1.3454	58
	83 cc Diuret. effect pl.m. 47 %.		

Proef II. Aethernarcose van 9.20—9.35.
Watertoevoer (100 cc) om 10 u.

Tijd	Hoev. urine	Brek.index serum	Haemogl. gehalte
9.15	—	1.3469	62
9.35	—	1.3469	60
11.—	15 cc	1.3466	56
12.—	51 cc	1.3463	58
1.—	21 cc	1.3464	56
	87 cc Diuret. effect pl.m. 54%.		

Proef III. 9.30 subcutaan 2 cc 2% hydrochlor. morphini.
Watertoevoer (50 cc) om 10 u. 15.

Tijd	Hoev. urine	Brek.index serum	Watergeh. bloed (droogrest).
9.20	—	1.3471	18.22%
10.05	5 cc	1.3470	18.06%
11.15	9 cc	1.3463	17.37%
12.15	20 cc	1.3456	16.98%
1.—	21 cc	1.3459	16.94%
	50 cc Diuret. effect 28%.		

Bij het vergelijken van de uitkomsten dezer proeven (zie bovenstaande tabellen) met die bij watertoevoer onder normale omstandigheden verkregen, blijkt allereerst, dat in de gevallen waarin de watertoevoer plaats vond direct na afloop van een narcose, van een belemmering der diurese geen of slechts in geringe mate sprake was. Dit feit, in overeenstemming met de opvatting van de narcose als een reversibele permeabiliteitsverandering, wees er o.i. op, dat een eventueele verandering van de permeabiliteit

voor serumeiwit als oorzaak van de waterretentie, vooral tijdens de narcose merkbaar zou moeten zijn.

In de proeven, waar op de watertoevoer onmiddellijk een narcose was gevolgd of, zooals in de gevallen waarin hydrochl. morphini werd ingespoten, tijdens de narcose water gegeven werd, is met een enkele uitzondering een sterke belemmering van de diurese, die anders na watertoevoer per os pleegt op te treden, geconstateerd. Er bestond in die gevallen dus een belangrijke *waterretentie* in het lichaam en deze ging bijna constant gepaard met een *belangrijke vermindering* van de brekingsindex van het serum, dat wilde dus zeggen van het *serumeiwitgehalte.*

Terwijl bij watertoevoer zonder narcose in de vroeger vermelde proeven als maximale daling der brekingsindex een waarde van 0.0012 gevonden was, bedroeg deze hier in enkele proeven 0.0017, 0.0022, 0.0022, Die grootere vermindering ging blijkens de tabellen *niet* gepaard met een sterker toename van het watergehalte van het totale bloed.

Bij punctie van de buikholte bleek ook, dat hier van een bijzondere waterretentie sprake was. Normaal bevindt zich in de buikholte van volwassen konijnen als door mij werden gebruikt, steeds wat vrij vocht. Maar terwijl ik bij deze dieren onder normale omstandigheden drie uur na toevoer van 100 of 50 c.c. water met de sonde, slechts enkele druppels transudaat kon verkrijgen, leverde een buikpunctie in een aantal van deze narcose-proeven verricht, meerdere c.c. vocht op, waarvan het eiwitgehalte echter niet grooter was dan van het „physiologische" transudaat.

Met dit optreden van een transudaat in de buikholte bleek dus een vermindering van de serumeiwitconcentratie en van de circuleerende eiwithoeveelheid gepaard te gaan. Dit laatste meende ik te mogen afleiden uit het feit, dat de vermindering van de eiwitconcentratie nu zeker sterker was dan met de bloedverdunning overeenkwam.

Spraken de hier geconstateerde veranderingen vóór de opvatting van E p p i n g e r?

Oogenschijnlijk wel. Een nadere overweging leerde echter, dat in deze proeven te zeer uiteenloopende factoren werkzaam waren, die alle hetzij de eiwitconcentratie alleen, hetzij ook de circuleerende hoeveelheid serumeiwit beïnvloedden, dan dat aanstonds uit de verkregen resultaten een bepaalde conclusie getrokken mocht worden.

Zoo werden eiwitconcentratie en circuleerende eiwithoeveelheid behalve door een mogelijk verhoogd uittreden van serumeiwit in de weefsels, in ieder geval beinvloed door een eiwitverlies met de urine; deze bleek in deze proeven n.l. steeds, zij het ook in geringe mate, eiwithoudend te zijn. Bij de verklaring van de verandering in de eiwitconcentratie, diende bovendien ook eenigszins rekening gehouden te worden met den invloed van de vermindering van het CO_2-gehalte van het bloed tijdens de narcose (v. Slyke [1]), e.a.) op de eiwitconcentratie, een invloed, die volgt uit de door Hamburger vastgestelde waterverplaatsing tusschen bloedlichaampjes en plasma bij wijziging van de CO_2-spanning van het bloed.

Dan wijzen de proeven van Winterstein, Knaffl-Lenz, [2]) e.a. er op, dat ook de verhouding der vroeger genoemde „Quellungsbreite" van bloedlichaampjes en serum door de narcose beinvloed wordt, wat eveneens van beteekenis voor de verandering in de eiwitconcentratie zal zijn geweest. En voorts was het zeer wel mogelijk, dat de permeabiliteit der capillairen in de richting bloed-weefsels normaal was gebleven, maar dat in omgekeerde richting een vloeistof met een abnormaal laag eiwitgehalte stroomde, zonder dat dit, gelijk Mahnert e. a. aannamen, op een mechanische factor berustte (vergelijk de jongste onderzoekingen van Meyer-Bisch [3]). Een nauwkeuriger beschouwing der verkregen uitkomsten leerde nu bovendien, dat de maximale daling der eiwitconcentratie niet tijdens de narcose, doch daarna gevonden werd, wat in verband met hetgeen bij de eerste proeven, waar aan de watertoevoer een narcose was voorafgegaan, opgemerkt werd, er al niet veel voor pleitte de oorzaak van die vermindering te zoeken in een verhooging van de permeabiliteit voor eiwit door de narcose.

Om na te gaan in hoeverre de belangrijke vermindering der serumeiwitconcentratie in enkele der genoemde proeven gevonden, toch aan een vermeerderd uittreden van serumeiwit kon worden toegeschreven en hiermee een argument vóór Eppinger's hypothese verkregen kon worden, heb ik experimenten van anderen aard gedaan. Ik heb nagegaan, welke *veranderingen*, speciaal wat het *eiwitgehalte* betreft, in *subcutaan* of *intraperitoneaal ingespoten vloeistoffen* optreden, al naar men deze injiceert bij genarcotiseerde of niet-genarcotiseerde dieren. De overwegingen bij het verrichten van deze proeven waren de volgende.

Eén der feiten, die de onderzoekers, die den gang van zaken bij de resorptie van subcutaan of intraperitoneaal of subconjunctivaal, etc. ingespoten vloeistoffen hebben nagegaan

---

[1]) v. Slyke, Austin en Cullen, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. XVII, 169, 1920.

[2]) Zie H. Winterstein, l. c.

[3]) l. c.

(Hamburger, Starling, Wessely, Asher, Cohnstein, Orlow, Roth, e.a. [1]) konden vaststellen, is, dat een ingespoten eiwitvrije vloeistof spoedig eiwithoudend wordt. Tijdens de resorptie neemt, naar de verschillende onderzoekers vonden, het eiwitgehalte langzaam toe. Quantitatieve bepalingen van dit eiwitgehalte heeft men weinig gedaan; echter bleek dat hypertonische oplossingen i.h.a. een grooter eiwitgehalte verkregen dan isotonische, hoewel de hypertonische vloeistof in het lichaam snel isotonisch werd. (Hamburger). Men bracht dit grootere eiwitgehalte in verband met een sterkere prikkeling van de capillairmembraan bij injectie van een hypertonische oplossing, wat een verhoogde doorlaatbaarheid voor serumeiwit ten gevolge zou hebben.

Eppinger heeft dergelijke proeven ook gedaan (zie zijn boek bladz. 119) en wil de langzame resorptie van de hypertonische vloeistof in verband brengen met het hoogere eiwitgehalte, dat deze bij injectie verkrijgt. Wanneer nl. een zgn. physiologische keukenzoutoplossing (NaCl 0.9 %) ingespoten werd, dan was in Eppinger's proeven bij normale dieren ½ uur na de injectie in de op de plaats der injectie nog te aspireeren vloeistof geen of slechts zeer weinig eiwit aan te toonen. En de resorptie geschiedde snel. M.a.w. de permeabiliteit der capillairmembraan voor serumeiwit zou beinvloed worden door de samenstelling der injectievloeistof. Wij stelden ons nu voor, dat indien wij omgekeerd constant uitgingen van vloeistoffen, waarvan mocht worden aangenomen, dat zij de celmembraan weinig laedeeren, dat hiermee goed kon worden nagegaan of de door de narcose teweeggebrachte permeabiliteitsverandering met een verhoogde doorlaatbaarheid voor eiwit gepaard ging.

De oplossing van 0.9% keukenzout door Eppinger steeds nog als physiologische zoutoplossing gebruikt, kan reeds lang niet meer als onschadelijk voor de celmembraan worden beschouwd. De physiologische zoutoplossing moet behalve NaCl nog eenige andere electrolyten in een bepaalde verhouding bevatten en bovendien een bepaalden zuurgraad hebben. Op grond der uitkomsten van een reeks onderzoekingen in de laatste jaren

[1]) Zie o.a. Hamburger, „Osm. Dr. u. Ionenlehre" deel II. en Höber, Physik. Chemie. d. Zelle u. Gewebe, 2e dr. 1914.

in het physiologisch laboratorium te Groningen verricht, kozen wij als een zoodanige physiologische geaequilibreerde zoutoplossing (een gewijzigde Ringer-oplossing) die van de volgende samenstelling: NaCl 0.7 %, KCl 0.02 %, $CaCl_2$ .6 aq. 0.02 %, $NaHCO_3$ 0.02 %. [1]). Vóór de injectie werd deze vloeistof eerst op lichaamstemperatuur gebracht en daarna de waterstofionenconcentratie door inleiden van CO_2 ongeveer gelijk gemaakt aan die van het zoogdierbloed: $[H.] = 0.45.10^{-7}$, waarbij neutraalrood als indicator werd gebruikt.

Ter vergelijking met de uitkomsten van vroegere onderzoekers zijn enkele proeven verricht, waarbij een keukenzoutoplossing van 0.9 % werd gebruikt.

Allereerst zijn de veranderingen bij injectie in de subcutis met en zonder narcose onderzocht. Voor deze proeven werden wederom konijnen gebruikt. De uitvoering was aldus, dat onder de rughuid van het dier de zoutoplossing werd ingespoten. Na 2 en 4 uur werd dan gepuncteerd in de uitpuiling, die in borst- en buikwand was ontstaan doordat het vocht hierheen was gezakt. Na 4 uur was in den regel in de proeven zonder narcose verricht, na inspuiting van 100 c.c. nog wel zooveel van de ingespoten vloeistof niet geresorbeerd, dat door punctie en zonder mechanischen druk uit te oefenen, enkele druppels vocht verkregen konden worden, voldoende voor twee bepalingen van de brekingsindex. In de proeven met narcose geschiedde de resorptie veel langzamer.

Eiwitgehalte an subcutaan ingespoten vloeistoffen, onder narcose.

In onderstaande tabellen zijn de uitkomsten van een aantal proeven over de veranderingen in het eiwitgehalte van *subcutaan* ingespoten zoutoplossingen *buiten narcose* meegedeeld. Daarbij is steeds tevens de brekingsindex van het bloedserum vastgesteld.

TABEL XIII.

Brekingsindex van bloedserum en punctievocht na subcutane injectie van 100 c.M3. van een gewijzigde Ringer-vloeistof of van 100 c.M3. NaCl 0.9 %.

A. *Injectie van* 100 *c.M3. Na Cl* 0.9 %.

Proef I.	Serum	Punctievocht	Proef II.	Serum	Punctievocht
Vóór de inj.:	1.3468	—		1.3472	—
Na 2 u.:	1.3459	1.3369		1.3461	1.3366
Na 4 u.:	1.3459	1.3379		1.3463	1.3377

B. *Injectie van* 100 *c.M3. Ringer-vloeistof.*

Proef I.	Serum	Punctievocht	Proef II.	Serum	Punctievocht
Vóór de inj.:	1.3469	—		1.3472	—
Na 2 u.:	1.3463	1.3467		1.3459	1.3370
Na 4 u.	1.3461	1.3372		1.3463	1.3375

[1]) Vergelijk o.a. Brinkman, Biochem. Zeitschr. **95**, 101, 1919.

Proef III.			Proef IV.	
Vóór de inj.:	1.3472	—	1.3469	—
Na 2 u	1.3461	1.3365	1.3460	1.3363
Na 4 u:	1.3463	1.3369	1.3458	1.3369

Wanneer men in aanmerking neemt, dat de brekingsindex der ingespoten Ringer-vloeistof 1.3338 bedroeg en die van een 0.9 % NaCl oplossing 1.3335 is, dan kan uit de tabellen worden afgeleid, dat beide vloeistoffen bij injectie in de subcutis eiwithoudend worden. Na vier uur was bij gebruik van NaCl 0.9 % het eiwitgehalte van het punctievocht iets grooter dan in de proeven waarin de Ringer-oplossing van de opgegeven samenstelling gebruikt is. (In de proeven met NaCl 0.9% gem. 1.3378, in die met de Ringer-oplossing gem. 1.3372). *Met dit eiwithoudend worden van de ingespoten vloeistof bleek steeds een daling van het eiwitgehalte van het bloedserum gepaard te gaan.* Vier uur na de injectie was die afwijking van de aanvankelijke waarde van het eiwitgehalte steeds ongeveer even groot als na twee uur, ondanks het feit, dat het eiwitgehalte van het punctievocht dan constant grooter was dan na 2 uur. [1])

Maar de vermindering van het eiwitgehalte van het serum ontstaat ook, gelijk aanstonds aangetoond zal worden, niet alleen door afgifte van serumeiwit aan de ingespoten vloeistof.

Ter beoordeeling van de snelheid van resorptie van het subcutaan ingespoten, vocht kon de in de eerste vier uur gevormde hoeveelheid urine niet als maatstaf worden genomen. Na subcutane vochttoevoer treedt n.l. meestal wel een diurese op, maar in de eerste vier uur na de injectie is deze volgens opgaven van meerdere onderzoekers (Zeller [2]), v. Frey [3]), e.a.) zeer ongelijk. Als algemeen verschijnsel bij deze en de hierna te beschrijven proeven gecombineerd met een narcose, waargenomen, zou ik slechts willen vermelden, dat bij subcutane injectie zonder gelijktijdige narcose na vier uur steeds belangrijk meer urine gevormd was dan gedurende denzelfden tijd in de proeven met narcose.

Dat *in de proeven buiten narcose* toch steeds een *snelle resorptie* van de plaats waarheen het ingespoten vocht gezakt was, geschiedde, leidde ik af uit het regelmatig met den tijd kleiner

---

[1]) Vergelijk K. J. Feringa, Diss. Groningen, 1922, blz. 118 e. v.

[2]) Zeller, Biochem. Zeitschr. **97**, 189, 1919.

[3]) v. Frey, l. c.

worden van de door de vochtophooping teweeggebrachte uitpuiling van borst- en buikwand. Na vijf uur was deze doorgaans geheel verdwenen.

Eiwitgehalte an subcutaan ingespoten loeistoffen bij narcose.

In groote tegenstelling met de vrij snelle resorptie van *subcutaan ingespoten* oplossingen onder normale omstandigheden, bleek nu die *bij narcose* van het proefdier te zijn. Een soortgelijk verschijnsel als Eppinger bij zijn schildklierlooze dieren na subcutane inspuiting van een keukenzoutoplossing waarnam (zie zijn boek, bladz. 71), viel op te merken bij de injecties gevolgd en een enkel keer ook bij die voorafgegaan door een narcose: *Het onder de rughuid ingespoten vocht veroorzaakte een locale uitpuiling van borst- en buikwand die langen tijd bleef bestaan.* De uitkomsten der bepalingen van de brekingsindex van punctievocht en bloedserum op verschillende tijden na de injectie van 100 c.c. Ringer-vloeistof of NaCl 0.9% in een aantal van deze proeven met narcose, zijn in onderstaande tabellen vermeld.

TABEL XIV.

Brekingsindex van bloedserum en punctievocht na subcutane injectie van 100 c.M3. van een gewijzigde Ringer-vloeistof of van 100 *c.M3. NaCl* 0.9%, *gecombineerd met een narcose.*

A. *Injectie van* 100 *c.M3. NaCl* 0.9%, onmiddellijk na afloop van een narcose met een mengsel van alcohol-aether en chloroform gedurende 25 min.

	Serum	Punctievocht
Vóór den aanvang der narcose :	1.3468	—
1 u. na de inj.:	1.3462	1.3351
2 u. na de inj.:	1.3459	1.3351
4 u. na de inj.:	1.3451	1.3361

B. *Injectie van* 100 *c.M3. van een gewijzigde Ringer-vloeistof.*

Proef I en II. Aethernarcose van 30 min. duur, aangevangen 15 min. na de subcutane injectie.

Proef I.	Serum	Punctievocht	Proef II.	Serum	Punctievocht
Vóór de inj.:	1.3471	—		1.3476	—
Na 2 u.	1.3461	1.3363		1.3459	1.3356
Na 4 u.	1.3454	1.3372		1.3463	1.3369
Na 6 u.	1.3456	1.3372		1.3465	1.3372

Proef III. Subcutane injectie van 2 cc hydrochlor. morphini 2%, 45 min, vóór de inj. van 100 cc Ringer-vloeistof.

Vóór de morphine-inj.	1.3469	—
2 u. na de Ringer.inj.:	1.3461	1.3349
4 u. na de Ringer.inj.:	1.3459	1.3358
6 u. na de Ringer.inj.:	1.3462	1.3370

Ook in deze proeven bleek de na afloop der narcose geloosde urine evenals in de narcose-proeven gecombineerd met watertoevoer per os, geregeld een kleine hoeveelheid eiwit te bevatten.

Vergelijking van de uitkomsten voor de brekingsindex van het punctievocht op gelijke tijden na de injectie in deze en de voorgaande proeven zonder narcose verkregen, leert nu, dat in de proeven met narcose het eiwitgehalte der punctievloeistof na 2 en 4 uur gemiddeld lager was dan in die zonder narcose en in geen enkel geval grooter was. Hieruit meenen we te mogen concludeeren: *het ten gevolge van de narcose zichtbaar veel langzamer resorbeeren der ingespoten vloeistof is geen gevolg van een grooter eiwitgehalte dat deze ingespoten vloeistof verkrijgt.*

Letten we op de waarden voor de brekingsindex van het serum in de proeven met en zonder narcose gevonden, dan blijkt ook in de proeven met narcose het eiwithoudend-worden der ingespoten vloeistof gepaard te gaan met een *daling van de brekingsindex* van het serum, die in de meeste proeven zelfs *belangrijker* was dan in de proeven zonder narcose. Dus een analoog verschil als na watertoevoer per os met en zonder narcose was gevonden.

Wat valt uit deze proeven nu af te leiden ?

Indien de permeabiliteit der capillairmembraan voor serumeiwit door de narcose belangrijk verhoogd werd, hadden we kunnen verwachten, dat de subcutaan ingespoten vloeistof bij gelijktijdige narcose een hooger eiwitgehalte verkreeg dan zonder narcose. Hierin hadden we dan met E p p i n g e r een verklaring voor de minder snelle resorptie kunnen zien, evenals dit voor de hypertonische zoutoplossingen aangenomen is. Thans was in de proeven met narcose twee uur na de injectie slechts een klein deel van het ingespoten vocht geresorbeerd, terwijl op dit tijdstip ook in de proeven zonder narcose een belangrijk (hoewel kleiner) deel van de ingespoten vloeistof nog niet opgenomen was. Toch had in laatstgenoemde proeven het punctievocht na twee uur een gelijk of zelfs iets hooger eiwitgehalte dan in de proeven met narcose en *die nog resteerende hoeveelheid vloeistof met een gelijk of hooger eiwitgehalte, bleek nu in de volgende uren toch sneller geresorbeerd te worden dan in de proeven met narcose* het geval was. Deze feiten zijn m.i. *niet* in overeenstemming te brengen met de opvatting, dat de permea-

biliteitsverandering bij de narcose, die tot het optreden van oedeem kan leiden, bestaat in een verhooging der doorlaatbaarheid voor serumeiwit waardoor de te resorbeeren vloeistof een abnormaal hoog eiwitgehalte zou kunnen verkrijgen en hierdoor angzamer geresorbeerd zou worden. Dat grootere eiwitgehalte missen we hier in de proeven met narcose en toch geschiedt de resorptie daarbij veel langzamer. *Voor het narcose-oedeem meenen we de hypothese van Eppinger hierom te moeten verwerpen,*

In verband met deze conclusie moet de verklaring van de belangrijke vermindering der serumeiwitconcentratie, die in de meerderheid der narcose-proeven na watertoevoer per os en na injectie van zoutoplossingen in de subcutis werd gevonden, in andere richting worden gezocht. We noemden vroeger reeds verschillende factoren die ter verklaring in aanmerking kunnen komen. Een analyse van deze levert groote bezwaren op. Het feit echter, dat wij in de allereerste proeven, waarin het effect van de narcose *alleen* op bloedvolume en serumeiwitconcentratie was nagegaan, die vermindering van de serumeiwitconcentratie niet — in ieder geval niet constant gelijk Mahnert e.a. — gevonden hadden, deed weer de vraag rijzen of de oorzaak van de vermindering niet vooral in een combinatie van narcose en vloeistofinjectie gezocht moest worden. Ook dat was echter onwaarschijnlijk omdat gelijk reeds gezegd, de maximale afname eenige keeren gevonden is, nadat de narcose al eenigen tijd afgeloopen was. Of de overlading met water hier een rol kon spelen, hebben we toch nog onderzocht door bij de zooeven beschreven proeven eenige keeren de veranderingen in relat. vol. der bloedlichaampjes of in haemoglobinegehalte na te gaan. Hier volgt het resultaat van eenige van die bepalingen.

	Geen narcose		*Narcose*	
	Proef I.	Proef II.	Proef I	Proef II.
	Haemogl. geh.	Vol. bloedlich.	Haemogl. gehalte.	Vol. bloedlich.
Vooraf:	65	36	59	34
na 1 u.	—	—	59	34½
na 2 u.	57	32	62	32
na 4 u.	57	30	60	32

Bij de proeven zonder narcose vinden we dus, in overeenstemming met de snelle resorptie van de ingespoten vloeistof, veranderingen, waaruit een toename van het bloedvolume kan afgeleid worden. Ter verklaring van de vermindering van de serumeiwitconcentratie, die ook in deze proeven constant gevonden werd, komt dus behalve een eiwitverlies doordat de ingespoten vloeistof van uit het bloed eiwithoudend gemaakt werd, ook in aanmerking het toestroomen van een eiwitarme vloeistof uit de weefsels in het bloed, zonder dat dit direct gevolgd werd door een sterke diurese, die het eiwitgehalte weder zou doen stijgen. Zooals wevroeger reeds opmerkten, antwoorden de nieren inderdaad in den regel op zulk een subcutane injectie van een

0.9% NaCl-oplossing of een Ringer-opl. in de eerste vier uur niet met een belangrijke diurese. Dit kan echter op grond van de hier meegedeelde uitkomsten niet toegeschreven worden aan een onvoldoende resorptie van het ingespoten vocht.

Bij de *proeven met narcose* werd in de eerste vier uur na de injectie constant minder urine gevormd dan in de proeven zonder narcose. Voorts geschiedde de resorptie van de ingespoten vloeistof zichtbaar veel langzamer. De veranderingen in haemoglobinegehalte of relatieve volume der bloedlichaampjes blijken nu voorts van dien aard te zijn, dat indien we deze als maatstaf voor de schommelingen in het bloed(plasma) volume beschouwen, we concludeeren moeten, dat dit bloedvolume in deze narcoseproeven in de eerste uren na de vloeistofinjectie slechts *weinig* vermeerderde. Hieruit zou dan, in verband met de geringe hoeveelheid urine in dien tijd gevormd moeten volgen, dat er slechts weinig vloeistof meer uit de weefsels in het bloed is gekomen dan in omgekeerde richting er uit ging. De oorzaak van de vermindering van het serumeiwitgehalte, in de narcoseproeven gevonden, kan dan echter bezwaarlijk aan een overlading met water worden toegeschreven.

We zouden de verklaring voor de sterke vermindering der eiwitconcentratie in de proeven met narcose gevonden, kunnen zoeken in een richting, die wordt aangewezen door de jongste waarnemingen van Krogh en Harrop, [1]) Seidel [1]), e.a. Ook hier zou dus, ten gevolge van plotselinge verwijdingen in bepaalde capillairgebieden of door andere oorzaken, een vloeistof met een hoog eiwitgehalte uit het bloed kunnen zijn gegaan, terwijl een nagenoeg eiwitvrije vloeistof in het bloed terugkeerde. De uitkomsten bij de bepalingen van het eiwitgehalte van het punctievocht verkregen, dwingen dan echter tot deze conclusie: uit het bloed is een hoeveelheid serumeiwit verdwenen die voor het grootste deel niet in de geinjiceerde vloeistof is gekomen. Dit eiwit zou dus snel verdwenen zijn, zonder dat dit voor de resorptie der ingespoten voleistof veel beteekenis heeft gehad. Wat er met dit eiwit dan geschied is? Zoolang omtrent ontstaan en verdwijnen der serumeiwitten niet meer gegevens verkregen zijn, dan wij thans bezitten, zijn vragen als zich hier opgeworpen hebben, niet met zekerheid te beantwoorden.

halte aperi- inge- vloei- met en rcose.

Een analoog resultaat als de proeven waarbij subcutaan zoutoplossingen werden geinjiceerd, hebben die opgeleverd waarbij de injectie *in de buikholte* geschiedde. Het verkrijgen van punctie-

[1]) l. c.

vocht op verschillende tijden na de injectie, levert hier zelfs minder bezwaren op, indien men althans bij de punctie verschillende voorzorgen neemt, die de Haan [1]) o.a. vermeldt.

Ook in deze proeven met intraperitoneale injectie bleek de resorptie door de narcose geremd te worden. Bij konijnen leidde ik dit af uit het feit, dat ik na vier of zes uur in de proeven met narcose steeds meer vloeistof uit de buikholte kon terugverkrijgen dan in die zonder narcose en dat in dien tijd in de proeven met narcose constant ook minder urine gevormd was.

Bij cavia's, die voor deze proeven ook werden gebruikt, kon ik de niet-geresorbeerde hoeveelheid ongeveer kwantitatief uit de buikholte terugkrijgen.

Van een hooger eiwitgehalte, dat de vloeistof in de gevallen dat de resorptie slecht was (narcose) verkregen had, was hier evenmin sprake als in de vorige proeven. We hebben hier alleen gebruik gemaakt van de Ringer-oplossing waarvan de samenstelstelling vroeger opgegeven is. De punctie geschiedde weder twee en vier uur na de injectie.

TABEL XV.

Brekingsindex van serum en punctievocht na intraperitoneale injectie van resp. 100 *en* 25 *c.M3. van een gewijzigde Ringer-vloeistof bij konijnen en cavia's (zonder narcose).*

A. *Proeven bij konijnen.* (100 cc ingespoten).

Proef I.	Serum	Punctievocht	Proef II.	Serum	Punctievocht
Vóór de inj.:	1.3472	—		1.3470	—
na 2 u.	1.3465	1.3362		1.3464	1.3369
na 4 u.	1.3469	1.3362		1.3464	1.3378
na 6 u.	1.3466	1.3371		1.3462	1.3376

Proef III.	Serum	Punctievocht
Vóór de inj.:	1.3470	—
na 2 u.	1.3465	1.3368
na 4 u.	1.3465	1.3372
na 6 u.	1.3461	1.3372

B. *Proeven bij cavia's* (25 cc ingespoten).

Proef I.	Punctievocht	II.	Punctievocht	III.	Punctievocht
2 u na inj.:	1.3379		1.3365		1.3375
4 u. na inj.:	1.3381		1.3372		1.3379
(na 4 u. nog 2 cc uit de buikholte terug te verkrijgen)		(na 4 u. nog enkele druppels terug te verkrijgen)		(na 4 u. nog 3 cc te.ug te verkrijgen)	

[1]) J. de Haan, „Bijdrage tot de kennis van de levensverschijnselen der witte bloedlichaampjes", Dissertatie, Groningen 1920.

TABEL XVI

Brekingsindex van serum en punctievocht na intraperitoneele injectie van resp. 100 *en* 25 *c.M.*^{3} *v/d gewijzigde Ringer-vloeistof bij konijnen en cavia's, gecombineerd met een narcose.*

A. *Proeven bij konijnen* (100 cc ingespoten).

Proef I en II. Injectie tijdens een narcose met een mengsel van alcohol-aether en chloroform.

Proef I.	Serum	Punctievocht	Proef II.	Serum	Punctievocht
Vóór aanvang der narcose	1.3468	—		1.3468	—
1 u. na inj.	1.3468	1.3363		1.3469	—
1 u. na in.	1.3466	1.3372		1.3463	1.3362
4 u. na inj.	1.3459	1.3383		1.3459	1.3368
6 u. na inj.	1.3461	1.3382		1.3464	1.3374

III. Subcutane injectie van 2 cc hydrochl. morphini 2%, 40 min. vóór de intraperitoneale injectie.

	Serum	Punctievocht
Vóór de morphine-inj.:	1.3458	—
2 u. na Ringer-inj.:	1.3455	1.3357
4 u. na Ringer-inj.:	1.3451	1.3367
6 u. na Ringer-inj.:	1.3451	1.3372

B. Proeven bij cavia's (25 cc ingespoten).

In proef I en II werd de Ringer-injectie direct gevolgd door een aether-narcose die 20 min. duurde In proef III werd tijdens een zodanige narcose de intraperitoneale injectie verricht.

	I. Punctievocht	II. Punctievocht	II. Punctievocht
2 u. na inj.:	1.3358	1.3362	1.3365
4 u. na inj.:	1.3359	1.3369	1.3376
	(na 4 u. nog 8 cc te terug te verkrijgen)	(na 4 u. nog 9 cc terug te verkrijgen)	(na 4 u. nog 5½ cc terug te verkrijgen)

Proef IV. Subcutane injectie van 1 cc hydrochlor. morphini 2%, 30 min. vóór de intraperitoneale injectie.

	Punctievocht
1 u. na inj.:	1.3368
2 u. na inj.:	1.3369
4 u. na inj.:	1.3373

(na 4 u. nog 7½ cc terug te verkrijgen).

In de proeven bij cavia's verricht, is, gelijk uit de tabellen blijkt, de brekingsindex van het punctievocht bepaald en boven-

dien de hoeveelheid vloeistof, die aan het eind van de proef nog uit de buikholte terug verkregen kon worden.

Deze tabellen leeren nu m.i., dat ook de intraperitoneaal ingespoten physiologische zoutoplossing met of zonder narcose steeds een bepaald eiwitgehalte verkrijgt. I.h.a. was in onze proeven tusschen het eiwitgehalte, dat het ingespoten vocht met en zonder narcose verkreeg, geen verschil. In proef A I van tabel XVI was de brekingsindex na vier uur wel gestegen tot 1.3383, maar daarna nam zij niet meer toe, In proef A II. van tabel XVI was bovendien na zes uur een brekingsindex van 1.3374 bereikt, wat geringer is dan de waarde in proef A II van tabel XV verkregen, d.w.z. een proef buiten narcose verricht en waarin de brekingsindex na vier uur 1.3376 bedroeg.

Tijdens de resorptie blijkt de ingespoten vloeistof met of zonder narcose eiwitrijker te worden ; na vier uur schijnt echter geen stijging meer op te treden. Dit komt overeen met de uitkomst door de Haan verkregen, bij zijn onderzoekingen over phagocytose, waarbij een oplossing van 0.9 % NaCl in de buikholte van konijnen werd gebracht en na 3—5 uur constant een eiwitgehalte van pl.m. 1.5% in het punctievocht werd gevonden [1])

Om dezelfde redenen als bij de hiervoor beschreven proeven, waar de injectie subcutaan plaats vond, meenen we hier te mogen besluiten, dat de *oorzaak* der door de narcose vertraagde resorptie *niet* gezocht kan worden in een verhoogde doorlaatbaarheid voor serumeiwit met de hieraan door Eppinger verbonden gevolgen. Hoewel niet zoo constant als in de voorgaande proeven, had hier eveneens in de proeven *zonder narcose*, het punctievocht na 2 uur *een hooger eiwitgehalte* dan in de proeven met narcose *en toch* had ook daarna *de resorptie in de proeven zonder narcose sneller* plaats dan in die *met narcose*.

Ook in deze proeven ging het eiwithoudend worden van de ingespoten vloeistof gepaard met een afname van de brekingsindex van het serum. Die afname was hier geringer dan in de proeven waarin buiten narcose subcutaan geïnjiceerd werd en ook was hier het verschil in daling met of zonder narcose niet of slechts in geringe mate aanwezig. We moeten hier echter aanstonds aan toevoegen, dat een verklaring voor die verschillen,

---

[1]) Zie de Haan, l. c. en ook Feringa, l. c.

die echter aan onze conclusie niets kunnen veranderen, niet met zekerheid gegeven kan worden. De uitkomsten der bepalingen van het haemoglobinegehalte, gaven hier geen aanwijzing. Of de verklaring voor het gevonden verschil hierin gezocht zou mogen worden, dat bij intraperitoneale injectie de ingespoten vloeistof niet alleen door transudatie uit het bloed, maar ook direct door eiwitafgifte door de endotheliën, die de peritoneaalholte bekleeden, eiwithoudend gemaakt wordt en dat hierin met of zonder narcose weinig verschil bestaat, willen we slechts als veronderstelling opperen.

SAMENVATTING EN CONCLUSIE.

Wij hebben nagegaan of de verandering in de permeabiliteit der capillairmembraan die narcotica teweegbrengen en die blijkens de ervaring van meerdere onderzoekers tot het optreden van oedeem kan leiden, bestaat in een verhoogde doorlaatbaarheid voor serumeiwit in den zin der hypothese van E p p i n g e r.

De narcose alleen bleek geen veranderingen teweeg te brengen die voor een verhoogde permeabiliteit voor serumeiwit pleitten. Bij combinatie van narcose en extra-watertoevoer per os kon echter in een aantal gevallen, waarin de narcose op de watertoevoer volgde, een belangrijke vermindering van de serumeiwitconcentratie worden vastgesteld, die met het optreden van een transudaat in de buikholte gepaard ging. Om uit te maken in hoeverre de belangrijke vermindering der serumeiwitconcentratie in deze proeven gevonden, toegeschreven kon worden aan een verhoogde doorlaatbaarheid voor serumeiwit, hebben we de veranderingen nagegaan, die tijdens de resorptie in subcutaan of intraperitoneaal ingespoten eiwitvrije isotonische zoutoplossingen (we kozen hiervoor een physiologisch geaequilibreerde zoutoplossing en een NaCl-oplossing van 0.9%) optraden, met of zonder narcose. Allereerst werd vastgesteld, dat *zoowel met als zonder narcose de ingespoten vloeistoffen steeds eiwithoudend* werden. *In de narcoseproeven* geschiedde de resorptie echter veel langzamer, hoewel *het eiwitgehalte, dat de ingespoten vloeistoffen* verkregen, *niet hooger* was dan in de proeven zonder narcose ; bij subcutane injectie doorgaans zelfs iets lager. Wij concludeerden hieruit, dat voor

het narcose-oedeem, de opvattingen van Eppinger omtrent het ontstaan van oedeem niet te aanvaarden waren.

In het bloed trad na subcutane en intraperitoneale injectie steeds een daling van de eiwitconcentratie van het serum op, die echter het belangrijkst was in de proeven waarin de subcutane injectie met een narcose werd gecombineerd. Een verklaring van die vermindering, waarvoor verschillende factoren in aanmerking komen, kon niet met zekerheid gegeven worden.

---

c. De permeabiliteit der capillairmembraan bij het uraanoedeem.

Voor het bestudeeren van de oorzaken van het ontstaan van oedeem, speciaal bij nieraandoeningen, levert een experimenteel te verwekken, met oedeem gepaard gaande nierziekte vele voordeelen op, die men bij den zieken mensch in den regel niet heeft. Daaraan is het dan ook toe te schrijven, dat ook door klinici de bij konijnen door uraaninjecties op te wekken nephrose met oedemen vaak is bestudeerd. (Senator en zijn leerlingen in Berlijn, Schlayer en zijn medewerkers in Tübingen en München). De vraag, die men zich hierbij i.h.a. heeft gesteld, wat n.l. wel de oorzaak kon zijn, dat juist deze intoxicatie-nephrose bij het konijn in den regel wel en de andere (door kaliumbichromaat, cantharidine, kwik, enz. teweeggebracht) in den regel niet met oedeem gepaard gaan, is echter nog steeds niet ten volle beantwoord. Heineke en Meyerstein,[1]) Fleckseder[2]) e.a. kwamen op grond van hun proeven tot de conclusie, dat in de eerste plaats een door het uraan teweeggebrachte stoornis in de permeabiliteit van de capillairen in subcutis en sereuze vliezen hiervoor aansprakelijk moest worden gesteld, zonder dat zij of andere onderzoekers na hen, die hun meening deelden, zich nader konden uitlaten omtrent het wezen van die permeabiliteitsverandering. Om voor die opvatting van de gestoorde permeabiliteit extra steun te verkrijgen, meende men te moeten zoeken naar pathologisch-anatomische afwijkingen, die echter niet gevonden zijn. Bij vergelijken der wanden van bloedvaten en capillairen in de sereuze vliezen van

[1]) Heineke en Meyerstein, D. Arch. f. klin. Med., **90**, 101, 1907.
[2]) Fleckseder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **56**, 54.

met uraan en met andere niergiften ingespoten dieren, werd geen verschil gevonden. Ook het pathologisch anatomisch onderzoek der nieren in gevallen van uraannephrose, leverde geen verklaring voor het voorkomen van oedeem hierbij op. Men rekende haar doorgaans tot de groep der tubulo-nephrosen van Schlayer en Hedinger, waartoe ook b.v. de chroom- en sublimaatnephrose behoorden, die niet met oedeem gepaard gaan.

Enkele jaren geleden is het nu echter aan Baehr [1]) gelukt, door injecties van zeer verdunde uraanoplossingen, nieraandoeningen te verwekken, waarbij bijna uitsluitend de glomeruli en de vasa afferentia waren aangedaan, iets wat hem met andere niergiften niet is gelukt. Eén keer heeft hij zelfs een beeld gekregen, dat geheel geleek op de bij den mensch voorkomenden acute glomerulo-nephritis. De sterke laesie der tubuli, die men vóór hem steeds gevonden had, zou alleen aan een te veel inspuiten van het uraan toe te schrijven zijn geweest. In de praedilectie van de laesie door het uraan verwekt, voor de endotheliën van glomeruli en vasa afferentia, ziet Baehr nu ook een argument voor de opvatting van Heineke en Meyerstein over het ontstaan van het uraanoedeem. Of hiermee nu een afdoende verklaring gegeven is van het speciaal voorkomen van oedeem na injecties van uraanzouten, mag echter betwijfeld worden, vooral waar andere onderzoekers als Pohl, [2]) Tribe, Hopkins en Barcroft [3]), die ook geringe hoeveelheden uraan inspoten, de laesie in de nier niet tot de glomeruli beperkt vonden of zelfs juist afwijkingen aan de tubuli vonden. Uit Baehr's waarnemingen mag bovendien worden afgeleid, dat nog geheel onbekende factoren invloed op omvang en plaats van de pathologisch anatomische afwijkingen schijnen uit te oefenen. Volgens B.'s ervaring zou b.v. speciaal het Hollandsche konijnenras [4]) een bijzondere gevoeligheid voor uraan bezitten; ook het eene

---

[1]) Baehr, Ziegler's Beiträge zur Pathol. Anat. u. Allgem. Path. **55**, 1913.

[2]) Pohl, Arch. f. exp. Path u. Pharm. **67**. 233, 1911.

[3]) Tribe, Hopkins en Barcroft, Journ. of Physiol. **50**, XI, 1915.

[4]) Ik merk op, dat dit gansch iets anders beteekent dan „Hollandsche" konijnen.

door hem beschreven geval van „glomerulo-nephritis", betrof een konijn van dit ras [1]). In de nieren van de door mij met uraan ingespoten konijnen trad de glomeruluslaesie ook op den voorgrond, wat met Baehr's opvatting echter niet geheel in overeenstemming kan zijn, waar ik de injectie-methode van Richter, [2]) Georgopulos [3]) e.a. gevolgd had, d.w.z. vrij groote giften uraan had ingespoten. Wanneer men dus voor konijnen van het „Hollandsche ras" wil lezen Hollandsche konijnen, dan zou ik — met eenige reserve, omdat het door mij onderzochte aantal nieren slechts zes bedroeg — kunnen zeggen, dat hierbij een bijzondere gevoeligheid der glomeruli voor uraan bestaat. Waar overigens het ziekteproces, speciaal wat betreft de ontwikkeling der oedemen, precies verliep als bij den z.g.n. tubuleuzen vorm door anderen beschreven, meen ik, dat in de meer op den voorgrond tredende glomeruluslaesie geen pathologisch anatomisch argument voor een specifieke vaatlaesie bij het uraanoedeem mag worden gezien.

Bestaat dus nog onzekerheid over de anatom. afwijking die het optreden van oedeem bij de uraannephrose zou moeten helpen verklaren, de proeven van Richter schijnen wel te hebben aangetoond, dat het ontstaan van dit oedeem door toevoer van water of van waterrijk voedsel zeer begunstigd wordt. De meeste onderzoekers die het uraanoedeem hebben bestudeerd, zijn het er over eens, dat met het voortschrijden van het ziekteproces die retentie van toegevoerd water in de weefsels steeds grooter wordt ; volgens sommigen zou het hierbij slechts tot het optreden van oedeem komen, wanneer *anurie* opgetreden was.

Stellen we ons nu op het standpunt van Eppinger, dan zullen we die vermeerderde vochtretentie in de weefsels, die bij deze uraankonijnen inderdaad oedeem en ascites genoemd mag worden, moeten verklaren doordat de weefselvloeistof (het oedeemvocht) ten koste van het serumeiwit een hooger eiwitgehalte verkrijgt. Om na te gaan of een op deze wijze tot stand komende vermeerdering van het eiwitgehalte der weefselvloeistof, inderdaad was aan te toonen, heb ik bij een drietal konijnen,

[1]) Zie in het betreffende artikel van Baehr op blz. 553 onderaan.
[2]) l. c.
[3]) Georgopulos, Zeitschr. f. klin. Med. **60**, 411, 1906.

waarbij uraannitraat was ingespoten, de veranderingen in het bloed na watertoevoer onderzocht en tevens het eiwitgehalte van het ascitesvocht in verschillende stadia van het ziekteproces bepaald.

De eerste watertoediening gaf ik wanneer de eerste verschijnsselen der uraannephsose waren opgetreden (albuminurie, geringe voedselopname) en een tweede eenige dagen later, wanneer het ziekteproces zich intensief ontwikkeld had. De resultaten bij deze proeven verkregen, zijn in onderstaande tabel vermeld. Hoewel het aantal konijnen waarbij uraan ingespoten is, slechts drie bedroeg, meen ik uit de in bloed en oedeem(ascites)vocht gevonden veranderingen toch eenige gevolgtrekkingen te mogen maken.

TABEL XVII.

Konijn I.

Datum	Urine-hoev.	Brek. ind. serum	Haemogl. geh.	Opmerkingen.
25 Nov.	—	1.3468	64	subcutaan 2½ c.c. nitr. uranic. 1%.
26 „	214 c.c.	1.3468	65	Geen eiwit in urine. 5 c.c. uraanopl. subc.
27 „	175 c.c.	—	—	eiwit in urine.
11 a.m.	—	1.3466	64	Om 11 u. 100 c.c. H_2O met de sonde. 5 c.c. uraanopl. subcutaan
2 p.m.	—	1.3460	45	
28 Nov.	75+85 c.c.	1.3456	50	
29 „	0 c.c.	1.3456	54	Om 11 u. 100 c.c. H_2O
2 p.m.	0 c.c.	1.3452	40	
30 „	0 c.c.	—	40	
1 Dec.	0 c.c.	1.3441	40	's Middags gestorven. Direct na dood uit buikholte 80 c.c. ascites-vocht waarvan brek. index = 1.3395.

Konijn II.

Datum	Urine.hoev.	Brek. ind. serum	Haemogl. geh.	Opmerkingen.
27 Nov.	—	1.3446	62	subcutaan 2½ c.c. nitr. uranic. 1%.
28 „	140 c.c.	1.3460	60	eiwit in urine
11 a.m.	—	—	—	subcutaan 5 c.c. uraanopl.
2 u.	—	1.3457	56	om 10 u. 100 c.c. H_2O.
29 Nov.	83+70 c.c.	—	—	subcutaan 5 c.c. nitr. uran. 1%. albumen + +
30 „	0 c.c.	—	—	
1 Dec.	0 c.c.	1.3454	56	om 11 u. 100 c.c. H_2O.
2 u.	0 c.c.	1.3449	40	
2 Dec.	0 c.c.	1.3442	42	's Middags gestorven. 120 c.c. ascitesvocht waarvan brek.index = 1.3392.

Konijn III.

Datum	Urine-hoev.	Brek. ind. serum	Relat. vol. bloedlich.	Opmerkingen
3 Mei	—	1.3459	32	subcutaan 2 c.c. nitras uran. 1%.
4 Mei	180 c.c.	1.3462	33	geen eiwit in urine
5 Mei	166 c.c.	1.3466	32½	idem.
6 Mei	124 c.c.	1.3457	34	alb. zwak pos.
1 a.m.	30 c.c.	1.3452	30½	om 10 u. 50 c.c. H_2O. 1 c.c. nitr. uran. 1%.
9 Mei	—	1.3448	35	alb. sterk +
12 u 30	0 c.c.	1.3456	31	om 11 u. 50 c.c. H_2O.
10 Mei	0 c.c.	1.3456	27	
11 Mei	—	—	—	gestorven. Brek.index ascitesvocht 1.3399.

Het verloop der diureseproeven in het begin der uraanvergiftiging, was bij alle drie konijnen nog ongeveer normaal. We waren klaarblijkelijk in alle drie proeven dan reeds het stadium der polyurie, in den aanvang der uraanintoxicatie voorkomend, voorbij. In de diureseproef bij konijn I viel een zeer belangrijke vermindering van het haemoglobinegehalte na de watertoevoer op, n.l. een daling van 66 op 45.

In een vergevorderd stadium, toen reeds anurie bestond, trad in alle drie proeven na de watertoevoer *een daling van beteekenis in het haemoglobinegehalte of in het relatieve volume der bloedlichaampjes op.* Konijn I en II kregen bij deze proef 100 c.c. water, konijn III 50 c.c. De brekingsindex van het serum daalde in dit vergevorderd stadium der intoxicatie door de watertoevoer slechts weinig : bij konijn II daalde het haemaglobine-gehalte toen van 54 op 40 en de brekingsindex van 1.3456 op 1.3452; bij konijn II daalde het haemogl.-geh. van 56 op 40 en de brekingsindex van 1.3454 op 1.3449 ; bij konijn III daalde het relat. volume der bloedlich. van 35 op 27 en de brekingsindex van 1.3448 op 1.3441. Deze uitkomsten schenen er op te wijzen, dat met een belangrijke toename van het watergehalte van het bloed slechts een geringe vermindering van de eiwitconcentratie van het serum gepaard was gegaan. In hoeverre hierbij nu werkelijk sprake was van een vermeerdering van de hoeveelheid circuleerend serumeiwit, op de een of andere wijze tot stand gekomen, daarover aanstonds nog een enkel woord. *Maar in ieder geval blijkt hier in het*

stadium der vergiftiging, dat toediening van water snel leidt tot het optreden van oedemen, na de watertoediening allereerst een zeer belangrijke hydraemische plethora op te treden. [1])

Hoewel ik er toe neigde op grond van deze uitkomsten aan de z.g.n. renale factoren bij het ontstaan van het uraanoedeem een gewichtige beteekenis toe te kennen, wilde ik toch probeeren argumenten te vinden die voor E p p i n g e r ' s hypothese zouden pleiten. Kon b.v. de vermeerderde retentie van toegevoerd water in de weefsels, gelijk R i c h t e r die in den loop der uraannephrose geconstateerd heeft, teruggebracht worden op een verhooging van het eiwitgehalte van het oedeemvocht ? Ofschoon men bij dergelijke uraankonijnen spreken kan van oedeem van de huid (speciaal in de hals), lukt het toch niet of zeer moeilijk hieruit door punctie oedeemvocht te verkrijgen. Principieel zouden de veranderingen echter ook in het ascitesvocht te vinden moeten zijn. De bepalingen van de brekingsindex van dit vocht, op verschillende dagen na de eerste uraaninjectie, leverde nu bij de drie konijnen het volgende op :

TABEL XVIII.

Brekingsindex v/h ascitesvocht der uraankonijnen.

	Konijn I.	Konijn II.	Konijn III.	
3e dag na 1e inj.:	1.3379	1.3382	1.3376	
5e dag na 1e inj.:	1.3389	1.3390	1.3387	(6e dag)
Direct na dood:	1.3395	1.3392	1.3399	

Inderdaad bleek dus *met het voortschrijden van het ziekteproces, de brekingsindex van het ascitesvocht grooter* te worden. Om na te gaan in hoeverre hieruit tot een vermeerdering van het eiwitgehalte van het ascitesvocht met het voortschrijden van het ziekteproces geconcludeerd mocht worden, heb ik bij konijn III met de vroeger beschreven methode ook de veranderingen in de brekingsindex van de eiwitvrije bestanddeelen van het ascitesvocht vervolgd, dus van de z.g.n. „non-protein"-fractie.

---

[1]) Vergelijk D i c k s o n, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. VIII, 46, 1910 en Arch. Int. Med. **9**, 557, 1912.

TABEL XIX.

Wijzigingen in de „non-protein" fractie v/h ascitesvocht (konijn III).

	Brek.index ascitesvocht	Brek.index „non-protein" rest.
3e dag na 1e inj.:	1.3376	0.00281
6e dag na 1e inj.:	1.3387	0.00342
Direct na dood:	1.3399	0.00364

Neemt men de veranderingen in deze „non-protein"-fractie in aanmerking, dan blijkt nog slechts *een zeer geringe toename van het eiwitgehalte van het ascitesvocht* aangenomen te kunnen worden. Of die geringe toename nu berust op een verhoogde permeabiliteit der capillairmembraan voor serumeiwit, is moeilijk uit te maken door vergelijking met de veranderingen in de serumeiwitconcentratie. Vereenigen we de waarden op de verschillende dagen voor de brekingsindex van het serum verkregen, dan pleiten de veranderingen in die brekingsindex oogenschijnlijk wel voor een verhoogde doorlaatbaarheid, vooral indien we deze vergelijken met de veranderingen in de brekingsindex van het ascitesvocht. We moeten echter bedenken, dat de brekingsindex tijdens het ziekteproces een steeds minder nauwkeurige maat voor de eiwitconcentratie wordt door de toename van de brekingsindex der non-protein-fractie (vergelijk bovenstaande tabel). Bovendien is zeker een deel van de belangrijke hoeveelheid eiwit, die voordat anurie ingetreden is in de urine gevonden werd, uit het serum afkomstig (ik vond met de methode van Esbach bij konijn I op den 3en dag in de urine 0.25% eiwit, bij konijn II 0.3%) en draagt dus bij tot vermindering van de hoeveelheid circuleerend eiwit. En eindelijk wordt de brekingsindex van het serum beïnvloed doordat het bloed in den loop van het proces steeds waterrijker wordt (zie tabel XX).

TABEL XX.

Veranderingen in het watergehalte van het bloed bij twee uraankonijnen.

Konijn I.			Konijn II.		
	18 Nov.	82.1%		20 Nov.	81.8%
1e uraaninj.	25 „	81.9%		27 „	—
11 a.m.	27 „	82.6%	10 a.m.	28 „	82.4%
2 p.m.	27 „	84.9%	1 p.m.	28 „	85 %
11 a.m.	29 „	85.1%	11 a.m.	1 Dec.	84.8%
2 p.m.	29 „	87 %	2 p.m.	1 „	86.6%

Een direct bewijs, dat de geringe vermeerdering van het oedeem- (ascites) vocht berust op een verhoogde doorlaatbaarheid voor serumeiwit, kan dus niet gegeven worden. Overigens meen ik, dat *in die vermeerdering* — afgezien van het feit dat ze *zeer gering is* — *niet de primaire oorzaak van de verhoogde retentie van toegevoerd water in de weefsels* gezocht kan worden. Hoe anders die sterke vermeerdering van het watergehalte van het bloed te verklaren op een tijdstip dat het oedeemvocht het meeste eiwit zou bevatten ? Aan het toedienen van een te groote hoeveelheid water (ik koos aanvankelijk dezelfde hoeveelheid als Richter e.a. in hun proeven hadden genomen) behoeft dit m.i. niet toegeschreven te worden, o.m. omdat in pleura- en in peritoneaalholte en in subcutis, bij die uraankonijnen snel belangrijk grootere hoeveelheden dan ik gaf, geborgen kunnen worden (Georgopulos, Richter, Bogert, Underhill en Mendel [1]) e.a.).

Aan het bovenstaande valt nog toe te voegen, dat uit de proeven van Georgopulos [2]) e.a. gebleken is, dat indien men bij uraankonijnen geen extra-water toevoert, eventueel optredende oedemen in den loop van het ziekteproces ook eiwitrijker worden (d.w.z. de brekingsindex wordt grooter), wat echter niet gepaard gaat met een vermindering van de eiwitconcentratie van het serum van eenige beteekenis. Waar hierbij van een indikking van het bloed ook geen sprake is, mogen we besluiten, dat de hoeveelheid circuleerend serumeiwit in die gevallen ook niet verminderde. Hier dringt zich dan van zelf de vraag op of de vermeerdering van het eiwitgehalte van het ascites-, resp. oedeemvocht, misschien tot stand komt ten koste van eiwit uit de weefselcellen.

SAMENVATTING EN CONCLUSIE.

Bij konijnen, waarbij uraannitraat ingespoten was, bleken de hierna opgetreden *oedemen* (ascites) met het voortschrijden van het ziekteproces *in zeer geringe mate eiwitrijker* te worden. Het directe bewijs, dat deze toename op een veranderde doorlaatbaarheid der capillairmembraan voor serumeiwit berustte, was niet te leveren. Wij meenden die geringe verhooging alleen echter

---

[1]) Bogert, Underhill en Mendel, Amer. Journ. of Physiol. **41**, 189, 1916.

[2]) l. c.

niet als een argument voor E p p i n g e r ' s hypothese omtrent de oorzaak der waterretentie in de weefsels, te kunnen beschouwen. Bij diureseproeven bij deze uraankonijnen verricht, bleek n.l. in het stadium dat een extra-watertoevoer snel leidt tot het optreden van oedemen, allereerst een belangrijke hydraemische plethora te bestaan, waarbij het serumeiwitgehalte slechts weinig verminderd was.

HOOFDSTUK IV.

DE WATERWISSELING BIJ KUNSTMATIGE VERHOOGING VAN HET EIWITGEHALTE DER WEEFSELVLOEISTOF, AL OF NIET GECOMBINEERD MET KEUKENZOUTBELASTING.

Wie de ontwikkeling der denkbeelden nagaat, die sedert Richard Bright over het ontstaan van oedeem gehuldigd zijn, zal tot de slotsom moeten komen, dat men hoe langer hoe meer de primaire oorzaak(en) voor het ontstaan van oedeem in de weefsels is gaan zoeken. Nam men aanvankelijk aan, dat hierbij vooral sprake was van osmotische factoren die in de weefsels werkzaam waren (Loeb, Cannon, Widal, e.a.), in latere jaren is men daarnevens ook beteekenis gaan toekennen aan den kolloiden toestand der weefsels. De laatste speelt in de moderne theorieën zelfs de hoofdrol (Martin H. Fischer, Eppinger, Ellinger,[1]) Achard, Ribot en Leblanc[2]), e.a.). Volgens Eppinger zou in het oedemateuze weefsel het water opgehoopt blijven, doordat het gebonden is aan serumeiwit, dat in abnormaal groote hoeveelheid door de capillairmembraan „getreden" is en niet aanstonds door de katabole werking der weefselcellen werd ontleed. Van de veel besproken en veel bestreden kolloidchemische oedeemtheorie van M. H. Fischer onderscheidt zich deze hypothese dus o.a. hierdoor, dat terwijl Fischer de waterretentie afhankelijk stelde van een door zuurvorming gewijzigden graad van hydrophilie der weefselkolloiden, Eppinger in de eerste plaats een verhooging van het kolloidgehalte d.w.z. van het „quellungsfähige" materiaal in de weefselvloeistof en wel *speciaal van het eiwitgehalte*, voor de abnormale waterretentie aansprakelijk stelt.

[1]) A. Ellinger, zie o.a. Münch. Med. Wochenschr. blz. 1399, 1920.

[2]) Achard, Ribot en Leblanc, C. R. Soc. Biol. 5 April 1919. Zie ook Mayer en Schaeffer. Journ. de Physiol. et de Path. Gén. **16**, 123, 1914.

Of nu een zoodanige verhooging, vanuit de bloedbaan teweeggebracht, tot het optreden van oedeem kan leiden, hebben we onderzocht door die verhooging kunstmatig tot stand te brengen op een wijze, die naar onze meening het best overeenkwam metdie waarop volgens Eppinger bij oedeemtoestanden de toename van het eiwitgehalte der weefselvloeistof zou ontstaan. Dat wil zeggen, dat we getracht hebben de hoeveelheid serumeiwit uit het bloed in de weefsels getreden, te verhoogen. Hiertoe hebben we intraveneuze injecties van groote hoeveelheden bloedserum verricht.

De verschillende onderzoekers, die de veranderingen in de samenstelling van het bloed na injecties van bloed, serum en van colloidale oplossingen in het algemeen, bij gezonde menschen of dieren hebben nagegaan (v. Regeczy, [1]) Magnus, [2]) Quagliariello [3]), Boycott [4]), e.a.), hebben gevonden, dat het bloedvolume zich hierbij, ook al is de ingespoten hoeveelheid vloeistof in vergelijking met de totale hoeveelheid bloed aanzienlijk, in belangrijke mate vrij snel weder herstelt, hoewel doorgaans minder snel dan na de inspuiting van zoutoplossingen. Waar de diurese na de injecties van bloed en serum meestal gering is of geheel uitblijft (Magnus [5]), Ponfick [6]), Lesser [7]), e.a.) mag geconcludeerd worden, dat het herstel van het bloedvolume in hoofdzaak tot stand komt door waterafgifte aan de weefsels. De mede ingespoten colloiden gaan, in tegenstelling met het water, niet zoo snel uit de bloedbaan en houden een deel van het water hierbij in colloidale binding. Het is bekend, hoe men vooral in de laatste oorlogsjaren hiervan profijt heeft getrokken, om na belangrijke haemorrhagieen. en bij shocktoestanden, wanneer het plasmavolume vaak belangrijk afgenomen is (Dale [8]) c.s., Erlanger en Gasser [9]), e.a.) door injecties van oplossingen van hydrophiele colloiden (gom, gelatine en ook bloedserum) de viscositeit van het bloed te verhoogen en den bloeddruk geruimen tijd op de normale waarde te houden (Bayliss [10]), Knowlton [11]), Hogan [12]) e.a,

---

[1]) v. Regeczy, Arch. f. d. Ges. Physiol. (*Pflüger*) **37**, 73, 1885.

[2]) Magnus Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **45**, 210, 1901.

[3]) Quagliariello, Arch. di Fisiol. **10**, 150, 1912.

[4]) Boycott, Journ. of Path. and Bact. **18**, 498, 1914.

[5]) l. c.

[6]) Ponfick, Virchow's Arch. **62**, 1875.

[7]) Lesser, Verhandl. d. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. 1874 blz. 153 (ontleend aan Krehl, Patholog. Physiologie).

[8]) l. c.

[9]) Erlanger en Gasser, Annals of Surgery, April 1919.

[10]) Bayliss, Intravenous Injection in Wound Shock, Londen 1918.

[11]) Knowlton, Journ. of Physiol. **43**, 219, 1911/'12.

[12]) Hogan, Journ. Amer. Med. Assoc. **54**, 721, 1915.

Wat het lot van intraveneus ingespoten eiwit bij gezonde menschen en dieren betreft, kan gezegd worden, dat de aanvankelijke meening, dat al het ingespoten eiwit steeds, onafhankelijk van den aard van het eiwit, spoedig uitgescheiden wordt, (met de urine of met de gal in den darm, gelijk Gürber en Hallauer[1]) veronderstelden) door latere onderzoekers niet bevestigd is. Tot die eiwitten, die constant door de nier schijnen te worden doorgelaten wanneer zij vrij in het bloedplasma komen, behoort o.m. het haemoglobine (Ribbert,[2]) Adami[3]), e.a.). Andere, gelijk kippeneiwit, worden bij de eerste injecties niet, doch na herhaalde injecties wel door de nier tegengehouden (F. Hamburger[4]) e.a.). Bloedplasma of bloedserum kan echter in groote hoeveelheid intraveneus worden ingespoten, zonder dat daarna in de urine veel eiwit is aan te toonen. Voor het bloedserum ontbreken ons nog gedetailleerde onderzoekingen, waaruit blijkt hoe het eiwitgehalte van het bloed zich na injecties van groote hoeveelheden wijzigt en herstelt. Uit de nauwkeurige proeven van Friedemann en Isaac[5]), Mendel en Rockwood[6]) e.a. mag echter worden afgeleid, dat het lichaam parenteraal ingespoten eiwit kan vasthouden en zeer langzaam verbruiken. Voor de serumeiwitten is dit in het bijzonder aangetoond door Quagliariello.[7])

Wij hadden nu na te gaan :

a. treedt het eiwit na zulk een intraveneuze inspuiting van bloedserum door de capillairmembraan in de weefsels en zoo ja, op welk tijdstip na de injectie heeft het bloed zijn oorspronkelijke samenstelling dan ongeveer weder bereikt.

b. wanneer aangenomen mocht worden, dat het ingespoten eiwit in de weefsels gedeponeerd werd, kon hierdoor dan oedeem, d.w.z. in het acute experiment retentie van per os toegediend water, optreden.

---

[1]) Gürber en Hallauer, Zeitschr. f. Biol. **45**, 372, 1904.
[2]) Ribbert, Centralbl. f. allg. Pathologie **24**, 1913.
[3]) Adami, Journ. of Physiologie **6**, 1885.
[4]) F. Hamburger, Wiener Klin. Wochenschr. **15**, 1188, 1902.
[5]) Friedemann en Isaac, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905, I, 1907, IV.
[6]) Mendel en Rockwood, Amer. J. Physiol. **12**, 336, 1905.
[7]) l. c.

Voor onze proeven, wederom bij konijnen verricht, gebruikten we bloedserum van andere konijnen, die vooraf hetzelfde voedsel hadden gekregen als die waarbij we het serum inspoten. Dit was noodzakelijk, omdat o.a. uit de proeven van Asher en Waldstein [1]) en van Magnus [2]) gebleken is, welk een totaal verschillend effect seruminjectie op de diurese kan hebben, al naar dit geschiedt bij dieren, die op dezelfde wijze gevoed waren als die, waarvan het serum afkomstig was of bij dieren, die ander voedsel hadden gekregen.

Om begrijpelijke redenen meenden we ook geen gebruik te moeten maken van serum van een andere diersoort. In het bijzonder wijzen we er echter op, dat na parenterale injectie van soortvreemd eiwit, de refractometrische bepaling van het serumeiwitgehalte een belangrijke vermindering van dit eiwitgehalte aantoont, gelijk reeds Castaigne en Chiray [3]) vonden. Na inspuiting van serum van dezelfde diersoort treedt tijdelijk, naar we zullen zien, juist het tegenovergestelde op.

Bij de verkrijging van het in te spuiten serum werd voorzichtig te werk gegaan. Het uit de v. jugularis ext. of uit een oorvena opgevangen bloed lieten we spontaan stollen en centrifugeerden dan. Het afgescheiden serum was doorgaands vrij helder en niet haemolytisch. Serum van gedefibrineerd bloed werd niet gebruikt. omdat dit bij inspuiting zeer schadelijke gevolgen schijnt te kunnen hebben n.l. sterke albuminurie en bij het konijn soms den dood van het proefdier. (Pfaff en Véjux-Tyrode) [4]).

De injecties geschiedden in een randvena van het oor.

De veranderingen, die in een aantal van deze proeven na de seruminjecties in de samenstelling van bloed en urine werden vastgesteld, zijn in onderstaande tabel XXI vermeld.

Veranderingen in het bloedvolume.

Wat blijkt uit deze proeven ? Direct na de inspuiting constateerden we in alle proeven een daling van het haemoglobinegehalte of van het relatieve volume der bloedlichaampjes en een stijging van het serumeiwitgehalte. De daling van het haemoglobinegehalte of van het relatieve volume der bloedlichaampjes zou echter veel belangrijker moeten zijn geweest, indien alle ingespoten vloeistof nog eenigen tijd na de injectie geheel in de bloedbaan ware gebleven.

---

[1]) Asher en Waldstein, Biochem. Zeitschr. **2.** 1906.

[2]) l. c.

[3]) Castaigne en Chiray, C. R. Soc. Biol. Parijs 1906.

[4]) Pfaff en Véjux-Tyrode: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **49**, 423, 1903.

TABEL XXI.

Proef I. Konijn ♂ van 2600 gram.

Tijd	Haemogl. gehalte	Brek.index serum	Hoeveelh. urine	Na Cl-urine in gr.	N urine in gr,	Opmerkingen
10.35	65	1.3462	12 c.c. p.u.	0.0554	0.050	Intraveneuze injectie
11.—	61	1.3480	—	—	—	van 50 c.c. serum
11.15	—	—	10 c.c.	0.021	0.079	tusschen 10 u. 40 en
11.45	—	—	—	—	—	10 u. 50. Brek.index
12.15	63	1.3472	9 c.c.	0.019	0.081	van dit serum =
12.45	—	—	9 c.c.	0.018	0.061	1.3476 = 6.76% eiwit
1.15	69	1.3468	15 c.c.	0.022	0.042	= 0.66 gr. N (Kjel-
2.15	—	—	21 c.c.	0.024	0.031	dahl).
2.45	65	1.3463	9 c.c.	0.022	0.034	
				0.126gr.	0.328gr.	

Proef 2. Konijn ♂ van 2300 gram.

Tijd	Haemogl. geh.	Brek.indéx serum	Hoeveelh. urine	Na Cl-urine in gr.	N urine in gr.	Opmerkingen
10.40	55	1.3466	11 c.c. p.u.	0.0468	0.041	Intraven. injectie van
11.—	48	1.3478	—	—	—	40 c.c. serum tusschen
11.30	50	1.3480	6 c.c.	—	0.062	10.45 en 10.50. Brek.
12.30	56	1.3465	20 c.c.	0.082	0.084	index v. dit serum =
1.30	56	1.3465	18 c.c.	0.067	0.072	1.3482 = 7.11% eiwit
2.30	58	1.3466	12 c.c.	0.051	0.071	0.60 gr. N. (Kjeldahl).
				0.2 gr.	0.289gr.	

Proef 3. Konijn ♂ van 2700 gram.

Tijd	Haemogl. geh.	Brek.index serum	Hoeveelh. urine	Na Cl-urine in gr.	N urine in gr.	Opmerkingen
9.30	63	1.3470	12 c.c. p.u.	0.064	—	Tusschen 9.30 en 9.45
9.50	54	1.3476	—	—	—	intraveneus 100 c.c.
10.45	65	1.3472	19 c.c.	—	—	serum waarvan brek.
11.45	63	1.3473	71 c.c.	—	—	index = 1.3468 en
12.45	55	1.3469	18 c.c.	—	—	Kjeldahl N = 1,35gr
1.45	50	1.3470	12 c.c.	—	—	
2.30	56	1.3469	10 c.c.	—	—	

130 c.c. = 0.652 gr. NaCl = eiwitgehalte 0.26%(Esbach)

Proef 4. Konijn ♀ van 1800 gram.

Tijd	Relat. volume der bloedlich.	Br. index serum	Hoeveelheid urine		N. urine in gr.	Opmerkingen
11.—	30	1.3439	10 c.c. p.u.	—	—	Tusschen 11.25 en
11.45	26.5	1.3450	—	—	—	11.30 intraveneus 35
12.15	28	1.3458	—	—	—	c.c. serum, waarvan
1.45	29	1.3442	18 c.c.	—	0.045	brek.index = 1.3470 en Kjeldahl N = 0.52gr.

Proef 5. Konijn ♀ van 1900 gram.

Tijd	Relat. volume der bloedlich.	Br. index serum	Hoeveelheid urine	N. urine in gr.	Opmerkingen
9.30	30½	1.3459	12 c.c. p.u.	0.0702	Tusschen 9.50 en 10
10.5	25	1.3472	—	—	u. intraveneus 50 c.c.
11.—	27	1.3464	7 c.c.	0.062	konijnenserum, waar-
12.—	28½	1.3459	64 c.c.	0.137	van brek.index =
2.—	29	1.3458	55 c.c.	0.174	1.3471.
			126 cc. = eiwitgehalte 0.32% (Esbach).		

Nemen we — op grond van de in het vorig hoofdstuk vermelde bepalingen — aan, dat het bloedvolume bij onze konijnen 6,6 % van het lichaamsgewicht bedraagt, dan is b.v. gemakkelijk te berekenen, dat de inspuiting van 50 c.c. serum bij het konijn van proef I een daling van het haemoglobine-gehalte van 65 op ongeveer 51 had moeten veroorzaken; tien minuten na afloop van de injectie bedraagt dit gehalte echter reeds weder 61. Waar nu van een diurese in den aanvang nog geen sprake is, mogen we dus besluiten, dat aanstonds na de inspuiting reeds een belangrijk deel van het ingespoten water uit het bloed in de weefsels is getreden. [1]) Wat voor proef I geldt, geldt ook voor de andere proeven.

[1]) We gaan hier en in het volgende van de veronderstelling uit, dat het haemoglobinegehalte of het relatieve volume der bloedlichaampjes een nauwkeurige aanwijzing geeft omtrent de veranderingen, die in het bloedvolume plaats vonden. Juist voor experimenten als de onderhavige, is dit in de laatste jaren nog eens eenige keeren onderzocht en hierbij is van afwijkingen als op grond van de vroeger genoemde kritiek van L a m s o n e.a. verwacht mocht worden, niet veel gebleken.

(Zie o.a. S m i t h en M e n d e l, Amer. Journ. of Physiol. **53**, 323, 1921)

ringen rum- alte.

Het *serumeiwitgehalte* bleek, gelijk reeds is gezegd, aanstonds na de injectie verhoogd te zijn. Die toename kan slechts in enkele proeven — en dan nog slechts voor een gering deel — verklaard worden, doordat het ingespoten serum een grootere brekingsindex had dan die van het serum van het proefdier bedroeg. Van een waterverlies met de urine, dat er toe bij zou kunnen dragen om het eiwitgehalte in den aanvang hoog te houden, is in de meeste proeven geen sprake. De genoemde veranderingen zullen dus zijn opgetreden, doordat *direct na de injectie een vloeistof met een laag eiwitgehalte uit het bloed getreden is.* Ook uit de veranderingen, die we langer tijd na de injectie in het bloed vaststelden, zou kunnen worden opgemaakt, dat ook dan nog hetzelfde plaats vindt: het bloedvolume wordt in de meeste proeven sneller normaal dan het eiwitgehalte. Maar in die latere stadia draagt ook het waterverlies met de urine er toe bij om het serumeiwitgehalte hoog te houden.

Daarnaast zien we, dat na eenige uren het serumeiwitgehalte toch weder tot de oorspronkelijke waarde terugkeert. Het uittreden van een vloeistof met een laag eiwitgehalte en de optredende diurese zou het omgekeerde doen verwachten. Het proces moet dus ingewikkelder zijn: naast het uittreden van een vloeistof met een eiwitgehalte, dat belangrijk lager schijnt te zijn dan dat van het serum, moet, althans in de latere perioden, er bij komen het toestroomen van water naar de bloedbaan. Het eindresultaat van deze tegengesteld gerichte stroomingen is nu, dat al het toegevoerde eiwit — verminderd met een geringe hoeveelheid die, in de urine verscheen — met de aequivalente hoeveelheid water, buiten de bloedbaan is gedeponeerd.

Het schijnt haast overbodig er op te wijzen, dat bij het zoeken naar een aetiologischen samenhang tusschen de verschillende veranderingen na de injectie van kleinere en grootere hoeveelheden serum en van colloidale oplossingen in het algemeen gevonden, van de verschillende factoren, waarmee rekening zal moeten worden gehouden, de mechanische factoren op den voorgrond zullen staan. In hoeverre deze de gevonden veranderingen kunnen verklaren, daarover willen we hier echter niet verder uitwijden.

na enze ectie.

Het verloop der diurese op de seruminjecties volgend, kwam in onze proeven ongeveer met dat, welk Cushny[1]) na intra-

[1]) Cushny, Journ. of Physiol. **28**, 431, 1902.

veneuze inspuiting van matige hoeveelheden serum bij konijnen waarnam: de diurese trad zeer langzaam op en bereikte een maximum pas 1½ tot 2 uur na de injectie.

Dat het ingespoten eiwit voor verreweg het grootste deel in het lichaam bleef, mocht afgeleid worden uit de in de urine gevonden stikstofhoeveelheid. Wel is waar gaf deze urine in alle proeven na de injectie een positieve eiwitreactie (Heller), maar een eenvoudige berekening leerde, dat zelfs indien alle N in de urine van de eerste vier uur na de injectie ,als afkomstig van het ingespoten serumeiwit werd beschouwd, dat dan toch nog meer dan de helft van het ingespoten eiwit in het lichaam moest zijn gebleven (zie b.v. proef I en II). In werkelijkheid was die hoeveelheid dus nog veel grooter.

De diurese blijkt na de seruminjecties, behalve in proef III, waar niet minder dan 100 c.c. serum ingespoten werd en op welke proef we aanstonds nog even terugkomen, te beginnen op een tijdstip dat het eiwitgehalte van het bloedserum reeds weder ongeveer normaal is. Het optreden van die diurese is overigens al bezwaarlijk met de hypothese van Eppinger, volgens welke bij de afbraak van het tusschen de weefselcellen liggende eiwit water vrijkomt o.a. voor de diurese, in overeenstemming te brengen. Immers de diurese treedt hier op zonder dat we die afbraak van eiwit aan de stikstofuitscheiding in de urine bemerken.

Watertoevoer na de seruminjectie

Om nu na te gaan of het in de weefsels gedeponeerde serumeiwit op de wijze als Eppinger zich voorstelt, tot retentie van water aanleiding kan geven, hebben we eenige uren na de injectie, wanneer de hierdoor opgewekte diurese reeds afgeloopen was en het bloed ongeveer de oorspronkelijke samenstelling had verkregen, een hoeveelheid leidingwater per os toegevoerd. In de hierboven in het bijzonder beschreven proeven I, II, IV en V kon de uit het bloed in de weefsels getreden hoeveelheid serumeiwit in Eppinger's gedachtengang reeds meer dan voldoende geacht worden om een duidelijk aantoonbare binding van de toegediende hoeveelheid water te veroorzaken. Immers de ingespoten hoeveelheid serum bedroeg meer dan een vierde deel van de totale hoeveelheid serum der gebruikte konijnen. [1]) In proef

[1]) Vergelijk hierbij o.a. v. Höesslin, D. Arch. f. kl. Med. **137**, 359, 1921.

III hebben we de watertoevoer zelfs laten volgen op een injectie van 100 c.c. serum, dat was dus bijna de totale hoeveelheid serum die een konijn van 2700 gram, dat hierbij werd gebruikt, heeft.

De uitkomsten van deze proef, waarbij 100 c.c. serum ingespoten werd, vereischen vooraf nog een korte bespreking. We merken op, dat in tegenstelling met de andere proeven, de diurese hier na de injectie van een grootere hoeveelheid serum eerder begint, sterker is en eerder afgeloopen is. Waar direct na de injectie het bloedvolume echter weinig meer gestegen blijkt dan in de overige proeven (het haemoglobinegehalte was hier gedaald van 63 op 54) en de diurese, hoewel eerder aanvangend, toch in het eerste uur na de injectie niet begint, mogen we zeggen, dat de injectie van de grootere hoeveelheid serum een veel sneller uittreden van het ingespoten vocht in de weefsels heeft bewerkt. De eerder optredende diurese wijst er daarnevens op, dat het met het serumeiwit ingespoten water eerder dan in de andere proeven uit de weefsels in het bloed terugkeerde. De snelheid van inspuiting kon hierbij niet als de beslissende factor worden aangemerkt ,want die snelheid was in de verschillende proeven ongeveer gelijk. Het brekingsvermogen van het serum steeg in deze proef slechts van 1.3470 op 1.3476, maar hierbij dient in aanmerking genomen te worden, dat het ingespoten serum een brekingsindex had, die ongeveer gelijk was aan die van het serum van het proefdier (resp. 1.3468 en 1.3470). Daarentegen was in de overige proeven tusschen beide een belangrijk verschil (in proef I b.v. was n_D-ingespoten serum 1.3476 en n_D-serum proefdier = 1.3462). De vraag of na het inspuiten van een grootere hoeveelheid serum een vloeistof in de weefsels treedt, die, indien overigens de omstandigheden (snelheid van inspuiting, aanvankelijke brekingsindex van het serum van het proefdier en van het ingespoten serum e.a.) gelijk zijn, een hooger eiwitgehalte heeft dan na het inspuiten van een kleinere hoeveelheid serum, behoeft op grond van de uitkomsten der verschillende proeven niet bevestigend beantwoord te worden Haar beteekenis is intusschen door de vroeger geciteerde onderzoekingen van K r o g h, D a l e, e.a. grootendeels verdwenen.

Hoe was nu de uitslag der op de seruminjecties volgende diureseproeven ?

Het konijn in de boven beschreven proef I gebruikt, heeft tusschen tien uur 40 en tien uur 50, 50 c.c. serum intraveneus gekregen. Om twee uur 45 waren haemoglobinegehalte en brekingsindex serum ongeveer weder tot hun aanvankelijke waarde teruggekeerd. Toen werd met de sonde 100 c.c. leidingwater toegediend en na één, twee en drie uur in het bloed het haemoglobinegehalte of het relatieve volume der bloedlichaampjes en de brekingsindex van het serum bepaald en de gevormde hoeveelheid urine gemeten. Hetzelfde geschiedde in de andere proeven. De

verkregen resultaten zijn in tabel XXII meegedeeld. In proef III was het haemoglobinegehalte om 2 uur 30, toen 100 c.c. leidingwater gegeven werd, nog niet tot de waarde van vóór de injectie teruggekeerd ; wel was de door de seruminjectie teweeggebrachte diurese toen al voorbij.

TABEL XXII.

Proef I. Tusschen 10.40 en 10.50 intraveneus 50 c.c. serum.
Om 2.45 met de sonde 100 c.c. leidingwater.

Tijd	Haemogl. gehalte	Brek.index serum	Hoeveelheid urine
2.45	65	1.3463	—
3.45	60	1.3460	20 c.c.
4.45	58	1.3468	60 c.c.
5.30	60	1.3462	35 c.c.
			= 115 c.c.

Proef II. Tusschen 10.45 en 10.50 intraveneus 40 c.c. serum.
Om 2 u. 30 met de sonde 100 c.c. leidingwater.

Tijd	Haemogl. gehalte	Brek.index serum	Hoeveelheid urine
2.30	58	1.3466	—
3.30	50	1.3460	25 c.c.
4.45	52	1.3456	65 c.c.
5.30	50	1.3462	15 c.c.
			= 105 c.c.

Proef III. Tusschen 9.30 en 9.45 intraveneus 100 c.c. serum.
Om 2 u. 30 met de sonde 100 c.c. leidingwater.

Tijd	Haemogl. gehalte	Brek.index serum	Hoeveelheid urine
2.30	56	1.3469	—
3.30	62	1.3462	45 c.c.
4.30	60	1.3466	75 c.c.
5.30	60	1.3467	20 c.c.
			= 140 c.c.

Proef IV. Tusschen 11.25 en 11.30 intraveneus 35 c.c. serum.
Om 2.30 met de sonde 50 c.c. leidingwater..

Tijd	Relatieve volume der bloedlich.	Brek.index serum	Hoeveelheid urine	
3.30	—	1.3449	33 c.c.	Diuretisch effect =
5.30	—	1.3454	48 c.c.	2 (81 — 3 × 10) = 51
			81 c.c.	× 2 = 102 %.

Proef V. Tusschen 9.50 en 10 u. intraveeus 50 c.c. serum.
Om 2.30 met de sonde 50 c.c. leidingwater.

Tijd	Relatieve volume der bloedlich.	Brek.index serum	Hoeveelheid urine	
5.—	—	—	100 c.c.	Diuretisch effect [1]) $= 2(100—3\times12) =$ $64 \times 2 = 128\%$.

Uit deze proeven mocht o.i. worden afgeleid, dat *het in de weefsels, na de injecties van groote hoeveelheden serum, gedeponeerde serumeiwit, geen retentie van per os toegediend water veroorzaakte.*

Na de injectie van 100 c.c. serum bleek door toevoer van 100 c.c. water een veel sterker diurese op te treden, dan vroeger na toevoer van zulk een hoeveelheid water alleeen gevonden was. Indien we in deze proef het diuretisch effect berekenen, vinden we een cyfer van 104 % Zulke belangrijke hooge waarden werden ook verkregen na de watertoevoer in proef IV en V (zie tabel XXII). Het ligt voor de hand de verklaring hiervan te zoeken in de groote hoeveelheid eiwitafbraakproducten en zouten, die met het serum ingespoten zijn en bij voldoende watertoevoer als „urinedrijvende" middelen werken.

***

Alvorens de hypothese van E p p i n g e r omtrent de oorzaak der waterretentie in de weefsels, op grond van de uitkomsten van bovenstaande proeven te verwerpen, heb ik deze proeven nog met eenige wijziging herhaald. Ik heb de *seruminjecties n.l. gecombineerd met extra-toevoer van een hoeveelheid NaCl.* Hierbij heb ik mij door de volgende overwegingen laten leiden.

De verhooging van het eiwitgehalte der weefselvloeistof zou, volgens de meening van E p p i n g e r, niet slechts leiden tot de binding van water maar ook tot die van zouten. De retentie van keukenzout, die bij oedeemtoestanden vaak is waargenomen, zou vooral door deze binding in de weefsels en niet — gelijk men voor-

[1]) Bij de berekening hiervan werd, van de 3 uur na de watertoevoer gevormde hoeveelheid urine, afgetrokken driemaal de hoeveelheid, die vóór de seruminjectie gemiddeld per uur werd gevormd. Hetzelfde is gedaan in de overige proeven, waarbij de wateruitscheiding na seruminjecties is onderzocht.

heen doorgaands aangenomen had — in de eerste plaats door een belemmering van de renale keukenzoutuitscheiding verklaard moeten worden. Ook onder physiologische omstandigheden zou de snelheid van uitscheiding van in den darm opgenomen zouten evenals die van water, afhankelijk zijn van dergelijke extra-renale momenten.

Nu is echter, zoowel uit een theoretisch oogpunt als op grond van de uitkomsten der analyses van oedeemvloeistoffen en oedemateuze weefsels, tegen de opvatting van Eppinger omtrent de oorzaak der NaCl-retentie, in den algemeenen vorm waarin zij werd vermeld, wel eenig bezwaar te maken. En hetzelfde geldt, voor het geval Eppinger inderdaad gedacht heeft aan een adsorptieve zoutbinding door het eiwit der weefselvloeistof, voor de experimenten, die Eppinger zelf als steun voor zijn hypothese heeft aangevoerd. Dat waren n.l. proeven, waaruit bleek, dat de snelheid van uitscheiding van subcutaan ingespoten NaCl (in den vorm van een 0.9% oplossing) zeer belangrijk geremd werd, indien aan de keukenzoutoplossing eiwit (gelatine) werd toegevoegd. De remming was des te grooter naarmate de concentratie van de eiwitoplossing grooter was (zie Eppinger's boek bladz. 176 e.v.) Die binding van zouten door kolloiden is echter een gecompliceerd proces, van vele factoren afhankelijk, niet het minst van den aard van het kolloid zelf. De verschillende eiwitten gedragen zich onder overigens gelijke omstandigheden wat zuurgraad, concentratie van de electrolytoplossing, etc. betreft, ook zeer ongelijk, zooals vele proeven, in vitro verricht, hebben aangetoond. Het door Eppinger gebruikte gelatine vertoont een gansch ander verband tusschen zuurgraad en zoutadsorptie dan een der plasmaeiwitten, het fibrinogeen (Procter) [1]) en mag daarom voor proeven over de keukenzoutretentie in vivo, zeker minder geschikt genoemd worden.

Afgescheiden hiervan, scheen mij de vraag van de keukenzoutretentie secundair ten opzichte van die van de oorzaak der waterretentie. En wel omdat bij oedeem de keukenzoutretentie lang geen constant verschijnsel is en omdat in vitro herhaaldelijk gebleken is, dat binding van water en NaCl door kolloiden, in het geheel niet

[1]) H. Procter, Koll. Chem. Beihefte II 249 en 260.

parallel verloopen (Hofmeister, Schade, e.a.). Het was echter wel mogelijk, dat in vivo bij de door mij gevolgde methodiek de waterbinding in de weefsels uitgebleven was, doordat hierbij niet de voor de waterbinding vereischte electrolytconcentratie of electrolytverhouding aanwezig was geweest. En waar Eppinger meer in het bijzonder aan een NaCl-binding, die de waterbinding vergezelt, had gedacht, was het mogelijk, dat het NaCl-depot geleden had. Ter beoordeeling hiervan heb ik nu de intraveneuze seruminjecties gecombineerd met extra-toevoer van NaCl. Daarbij was ik mij van te voren wel bewust, dat een eventueel positieve uitslag, wat een waterbinding betreft, voorzichtig beoordeeld diende te worden. Deze zou immers ook met een osmotische waterverplaatsing samen kunnen hangen. Met die mogelijkheid heb ik, naar blijken zal, in deze proeven echter geen rekening behoeven te houden.

Hieronder volgen de resultaten van een aantal dergelijke experimenten. Het serum voor deze proeven gebruikt, werd op dezelfde wijze verkregen als voor de voorgaande proeven. Het keukenzout werd in wisselende hoeveelheden kort voor of kort na de seruminjectie, in den vorm van een keukenzoutoplossing, per os toegediend. Injectie van serum waaraan NaCl was toegevoegd, veroorzaakte in twee gevallen een shocktoestand, die in één geval spoedig door den dood van het dier werd gevolgd. Deze injecties heb ik daarom niet herhaald. Van de combinatie van seruminjectie en zouttoevoer per os heb ik, evenmin als van de seruminjectie alleen, ernstige gevolgen gezien.

TABEL XXIII.

Proef I. Konijn van 2350 gram.

Tijd	Haemogl. gehalte	Brek. index serum	Hoeveelheid urine	Na Cl urine in gr.	N-urine in g,.
10.—	60	1.3468	12 c.c. p.u.	0.050	0.042
10.—	*met de sonde* 25 *c.c.* 3% *NaCl.*				
11.—	—	—	14 c.c.	—	—
11.—	*intraveneus* 50 *c.c. serum.* (Brek.index 1.3474, Kjeldahl N = 0.68 gr.)				
11.05	55	1.3479	—	—	—
2.—	58	1.3469	64 c.c.	0.232	0.286
2.—	*met de sonde* 100 *c.c.* 2% *NaCl.*				
3.—	—		80 c.c.	0.513	
4.—					
5.—			23 c.c.	0.264	
			103 c.c.	1.009gr.	

Diuretisch effect 67%.

Van een retentie van water, dat in deze proef drie uur na de injectie van 50 c.c. serum in den vorm van 100 c.c. van een 2%-ige NaCl-oplossing was toegediend, is geen sprake. We vonden een belangrijk, ongeveer normaal diuretisch effect en uit de buikholte was kort vóót en kort na de toevoer van de NaCl oplossing ook niet meer dan een enkele druppel vocht te verkrijgen. Toch was op het oogenblik, dat de 2%-ige NaCl-oplossing werd ingebracht, het grootste deel van het toegevoegde eiwit en van de vóór de seruminjectie gegeven hoeveelheid. NaCl (25 cc. van een 3%-opl.) nog in het lichaam en zeker voor zoover het eiwit betreft, buiten de bloedbaan.

Ook in een tweede proef waarin 40 c.c. serum intraveneus ingespoten werd en eveneens vóór de injectie met de sonde 25 c.c. NaCl-3 % was toegediend, trad na toevoer van 100 c.c. NaCl-2% drie uur na de seruminjectie geen waterretentie en ook geen transudaatvorming op.

Een derde proef had het volgende verloop :

TABEL XXIV.

Proef III. konijn van 2490 gram.

Tijd	Haemogl. geh.	Brek. ind. serum	Hoeveelheid urine	Na Cl. urine in gr.	N. urine in gr.
9.40	60	1.3470	12 c.c. p.u.	0.055	0.047
9.45—10.—	80 *c.c. serum intraveneus.* (Brek.index 1.3481 Kjeldahl N-1.15 gr.)				
1.30	56	1.3472	126 c.c.	—	0.605

2.— *met de sonde* 100 *c.c.* 2% *NaCl.*
3.— 34 c.c. urine
4.— 71 „ „
5.— 23 „ „

128 „ „ waarin 0.864 gr. NaCl.
Diuretisch effect 92 %.
In buikholte na afloop geen vrij vocht.

Ook hier, waar een zeer belangrijke hoeveelheid serum (60 c.c.) ingespoten werd, was dus ondanks een op de seruminjectie volgende toevoer van NaCl, van een waterretentie niets te merken.

Ik heb nu aan bovenstaande proeven een drietal laten aansluiten, waarbij nog eenigszins anders te werk is gegaan en wel

eenige uren vóór de injectie van serum, een belangrijke hoeveelheid water per os is gegeven. Dit steunde op de volgende overweging.

Er is in de laatste jaren vooral door klinische onderzoekers bij de bespreking der uitkomsten van de z.g.n. verdunningsproeven (V o l h a r d, S t r a u s z) herhaaldelijk op gewezen, dat de snelheid van uitscheiding van per os toegediend water veelal afhankelijk is van de watertoevoer in de voorperiode. Over de verklaring van dit verschijnsel heerscht geen eenstemmigheid. De meerderheid der klinische onderzoekers (zie o.a. V e i l [1]) en S i e b e c k [2])) denkt aan een wijziging van extrarenale factoren, die bij de normale waterwisseling een rol spelen en die van den aard zouden zijn als E p p i n g e r o.a. aanneemt. Enkele, zooals o.a. O e h m e [3]), zoeken de verklaring in een wijziging van de stofwisseling der nier, veroorzaakt door de voorafgaande watertoevoer. Afgescheiden van de vraag, welke verklaring ten slotte zal blijken de meest waarschijnlijke te zijn, schijnt het reeds eenigszins gerechtvaardigd verband te zoeken, tusschen de wijziging in de snelheid der wateruitscheiding en de verhoogde uitscheiding van electrolyten en stikstofhoudende producten, die de watertoevoer in de voorperiode moet hebben teweeggebracht. Daarbij laten we buiten bespreking of die verhoogde stikstofuitscheiding alleen op een uitspoeling van osmotisch werkzame eiwitafbraakproducten (A b d e r h a l d e n [4]) e.a.) of tevens op een direct beinvloeden van de eiwitomzetting (H e i l n e r [5]) H a w k, [6])) berustte. Bij konijnen veroorzaakt watertoevoer, evenals bij menschen, zulk een vermeerdering in de uitscheiding van zouten en eiwitafbraakproducten. Hierin scheen mij nu een aanwijzing te liggen hoe een bezwaar te ondervangen, dat tegen de hierboven beschreven proeven en hiermee ook tegen de uitkomsten van deze, kon worden aangevoerd. Er zou hierom geen retentie van na de

---

[1]) V e i l, D. Arch. f. klin. Med. **119**, 376, 1916.

[2]) S i e b e c k, „Die Beurteilung und Behandlung der Nierenkranken" Tübingen, 1920.

[3]) Oehme, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **89**, 301, 1921.

[4]) A b d e r h a l d e n, Zeitschr. f. physiol. Chemie **53**, 464, 1907.

[5]) H e i l n e r, Zeitschr. f. Biol. **49**, 373, 1907.

[6]) H a w k, zie C a t h c a r t, „The Physiology of Protein Metabolism", Londen 1912, blz. 100.

seruminjectie toegevoerd water of toegevoerde zoutoplossing kunnen zijn opgetreden, omdat door de seruminjectie zelf een ophooping van producten was teweeggebracht, die bij voldoende watertoevoer diuretisch werkzaam konden zijn. Van zulk een ophooping kon, indien aan de seruminjectie een watertoevoer met hierop gevolgde belangrijke diurese voorafging, o.i. minder gesproken worden.

Hier volgt nu het resultaat van drie proeven waarin de seruminjectie door een watertoevoer per os werd voorafgegaan.

TABEL XXV.

(3/10) Proef I., konijn van 2400 gram.

9 a.m.	Met de sonde 100 c.c. H_2O.
12 „	113 c.c. urine, diur. effect 74%.
12—12¼	50 c.c. serum intraveneus (Brek.index 1.3468 Kjeldahl N=0.73gr)
2¼ u.	52 c.c. urine, waarin 0.294 gr. N.
2½ u.	met de sonde 100 c.c. 2% NaCl.
5½ u.	123 c.c. urine.

(7/11) Proef II. Konijn van 2650 gram.

9.15	Met de sonde 50 c.c. H_2O.
12.15	68 c.c. urine, diur. effect 64%.
12.20—12.30	60 c.c. serum intraveneus. (Brek.index 1.3462. Kjeldahl N=0.79 gr.)
3.—	45 c.c. urine, waarin 0,383 gr. N.
3.—	met de sonde 50 c.c.—2% NaCl.
5½	71 c.c. urine.

(14/11) Proef III. Konijn van 2400 gr.

Tijd	Relat. vol bloedl.	Brek. index serum	Hoeveelheid urine	Na Cl. urine in gr.	N. urine in gr.
9.—	32	1.3466	11 c.c. p.u.	0.053	0.041
9.15	Met de sonde 50 c.c. H2O.				
12.15	29	1.3462	71 c.c.	0.244	0.173
12.15—12.25	70 *c.c. serum intraveneus.* (Brek.index 1.3467. Kjeldahl N = 0.89 gr.)				
3.—	28	1.3469	44 c.c.	0.261	0.302
3.—	met de sonde 60 c.c.—2% NaCl.				
5.30	86 c.c. urine.			0.67 gr.	0.209 gr.

Een beschouwing der in deze proeven verkregen resultaten leert, dat ook hier *geen waterretentie* door de combinatie van seruminjectie en keukenzouttoevoer kon worden teweeggebracht. Toch diende ook in deze proeven, op grond van de stikstofbe-

palingen, aangenomen te worden, dat verreweg het belangrijkste deel van het ingespoten serumeiwit in het lichaam en — gelijk de bloedanalyse van proef III wederom aantoonde — eenige uren na de seruminjectie ook bijna geheel buiten de capillairmembraan was gekomen.

De uitkomsten der NaCl-bepalingen in de urine in deze proef verricht, wezen er voorts o. i. duidelijk op, dat hier, waar vóór de seruminjectie een hoeveelheid water met de sonde was toegediend, de na de injectie toegevoerde NaCl-hoeveelheid minder snel werd uitgescheiden dan in de proeven, waarin a/d seruminjectie geen watertoevoer was voorafgegaan. Waarschijnlijk was dit een gevolg van de verhooging der NaCl-eliminatie door de eerste watertoevoer teweeggebracht. Van de later in den vorm van een zoutoplossing gegeven hoeveelheid NaCl, is hierop een deel vastgehouden, dus analoog met wat wel bij den overgang van een keukenzoutarme in een keukenzoutrijke voeding vastgesteld is. Met een duidelijke waterretentie ging dit hier echter niet gepaard.

De laatste twee reeksen proeven leerden o.i., dat *ook indien de in het lichaam circuleerende NaCl-hoeveelheid door extra-toevoer van NaCl per os, was toegenomen, de kunstmatige verhooging van het eiwitgehalte der weefselvloeistof niet leidde tot een retentie van water* of wel tot het optreden van oedemen.

SAMENVATTING EN CONCLUSIE.

Wij meenen het eiwitgehalte der weefselvloeistof kunstmatig te hebben verhoogd, door intraveneus groote hoeveelheden soorteigen serum bij konijnen in te spuiten. Uit de veranderingen in bloed en urine hebben wij kunnen opmaken, dat het ingespoten eiwit gedurende den duur van het experiment in ieder geval buiten de bloedbaan is getreden en hierbij slechts voor een zeer gering deel met de urine is uitgescheiden.

Het in de weefsels gedeponeerde serumeiwit veroorzaakte geen retentie van per os toegevoerd water. Dit laatste was *evenmin* het geval, *indien* de seruminjectie *gecombineerd* werd *met extra-toevoer van keukenzout per os.*

HOOFDSTUK V.

DE BETEEKENIS VAN DE SCHILDKLIER VOOR DE INTERCELLULAIRE EIWITSPLITSING.

Van de opvattingen van E p p i n g e r over ontstaan en verdwijnen van oedeem, verdient zoowel uit algemeen biologisch als uit therapeutisch oogpunt de meeste belangstelling die, volgens welke de schildklierfunctie hierbij een hoogst belangrijke rol zou spelen. Vóór E p p i n g e r heeft zeker niemand verband gezocht tusschen een vaak aangenomen dispositie tot oedeem en den graad der schildklierfunctie.

Op grond van experimenten en theoretische overwegingen is E p p i n g e r tot de conclusie gekomen, dat de werkzame bestanddeelen van de schildklier daar ingrijpen waar het oedeem ontstaat, dat is dus in de weefsels. Het schildklierhormon(en) zou zoowel onder normale als onder pathologische omstandigheden de dissimilatorische functie der weefselcellen aanzetten. Daar waar de schildklierfunctie onvoldoende is, zou de omzetting der weefselvloeistof in lymphe (A s h e r) langzamer plaats vinden en hierdoor een dispositie tot oedeem ontstaan. Indien nu bovendien de permeabiliteit der capillairmembraan voor serumeiwit verhoogd is, dan zal volgens E p p i n g e r bij een minder goede schildklierfunctie dit eiwit langzamer afgebroken worden en gelegenheid hebben water en zouten te binden, waarmee het oedeem compleet is.

In de uitgebreide litteratuur, die bestaat over de physiologie van de schildklier en over de stoornissen die in het organisme optreden bij hyper- en hypofunctie van deze klier, vindt men een reeks van elkaar veelal tegensprekende feiten vermeld. Onze positieve kennis omtrent vele functies der schildklier is dan ook nog niet groot. Er mag gegronde hoop bestaan, dat hierin in de

naaste toekomst een verandering ten goede zal komen, nu Kendall het werkzame bestanddeel van de schildklier schijnt te hebben geisoleerd. [1]) Men verkeert hierdoor voortaan in dezelfde gunstige conditie als b.v. bij proeven over de bijnierfunctie, dat men n.l. niet meer behoeft te werken met schildkliertabletten of met een veelal op zeer verschillende wijze bereid extract van de klier, doch een product van bekende chemische samenstelling kan gebruiken. De stof door Kendall uit de schildklier geisoleerd en door dezen onderzoeker thyroxine genoemd, heeft de formule $C_{11}H_{10}O_3NJ_3$ en is het trihydrotrijodooxyindolpropionzuur.

De onvoldoende kennis van verschillende functies van de schildklier, betreft tot op zekere hoogte ook het verband tusschen schildklier en eiwitstofwisseling. De geheele theorie van Eppinger steunt a.h.w. op het aannemen van een zeer innig verband tusschen beide. De feiten zijn echter deze : als vaststaand mag wel worden aangenomen, dat bij onvoldoende functie van de schildklier (b.v. bij myxoedeem) de warmteproductie van het organisme — of om een meer modern begrip te gebruiken, de basale stofwisseling — verminderd is en dat deze verhoogd is bij hyperfunctie van de schildklier (b.v. bij morbus Basedowi). Van een bijzonderen invloed op de eiwitstofwisseling, gelijk vaak aangenomen is, behoeft hierbij echter geen sprake te zijn, hetgeen reeds hieruit volgt, dat het bij voldoenden toevoer van vetten en koolhydraten, ook al is de functie van de schildklier belangrijk verhoogd, steeds gelukt stikstofevenwicht te verkrijgen (Matthes, [2]) Grafe, [3]) e.a.). Of men een invloed op de eiwitstofwisseling vindt, schijnt dus o.a. af te hangen van den aard van het voedsel of van het al of niet laten hongeren van den proefpersoon of van het proefdier. Verwaarloost men dezen factor en let men, gelijk vaak is geschied, alleen op de stikstofuitscheiding, dan kan men dus een zeer wisselend resultaat verwachten. Dit klopt dan ook met de tegenstrijdige opgaven die men in de litteratuur vindt vermeld over den invloed van de schildklier op de eiwitstofwisseling onder normale en patholo-

[1]) Zie o.a. Kendall en Osterberg, Journ. Biol. Chem. **40**, 265—334, 1919.

[2]) Matthes, gecit. door Krehl „Patholog. Physiologie".

[3]) Grafe, D. Arch. f. klin. Med. **113**, 1, 1913.

gische omstandigheden (zie o.a. Scholtz,[1]) Carlson,[2]) Kojima,[3]) Cooke[4]) en Peiser[5]).) Nu laten we hier voorloopig nog buiten bespreking de vraag, die ook vaak ter sprake is gekomen of een verhoogde stikstofuitscheiding onder invloed van schildkliertoevoer wel aan een direct beïnvloeden van de eiwitstofwisseling behoeft te worden toegeschreven. Maar zelfs wanneer we het bestaan van zulk een invloed onder alle omstandigheden aannemen, dan blijft het nog een open vraag, door welk mechanisme die invloed tot stand komt en, wat ons met het oog op de opvattingen van Eppinger het meest interesseert, *of de schildklier wel de splitsing van het intercellulair gelegen eiwit bevordert.* Te trachten op die vraag een antwoord te krijgen was de bedoeling van de in dit hoofdstuk te beschrijven proeven.

Waar ik andere proefdieren dan Eppinger gebruikte, diende ik eerst na te gaan of ook bij de door mij gebruikte dieren een invloed van de schildklier op de water- en zoutuitscheiding kon worden vastgesteld. Immers Eppinger was van zulk een door hem geconstateerden invloed bij het opstellen van zijn theorie o.m. uitgegaan. Ik ben dus begonnen met na te gaan of ook mijn proefdieren het toegediende water of toegediende zoutoplossing na schildkliertoevoer sneller uitscheidden dan normaal. Ik heb mij hierbij beperkt tot het nagaan van de snelheid van uitscheiding na toevoer per os. Daarna heb ik onderzocht of schildklierextirpatie een vertraging in de uitscheiding van water en zouten teweegbracht.

Als proefdieren in deze of later te beschrijven proeven, gebruikte ik konijnen en cavia's. Thyroxine heb ik nog niet kunnen aanwenden; ter vergelijking met de resultaten door Eppinger en andere onderzoekers verkregen, was het trouwens gewenscht, evenals, deze vooral nog schildklier in substantie te gebruiken. Als zoodanig koos ik de tabletten van Burrough en Wellcome. De konijnen namen deze in hun geheel; de

---

[1]) Scholtz, Centr. Inn. Med. blz. 104, 1895.
[2]) Carlson, Amer. Journ. of Physiol. **28**, **29**, **30**, 1911 en 1912.
[3]) Kojima, Quart. Journ. Exp. Physiol. XII, nos. 3en 4, 1917.
[4]) Cooke, Journ. Exp. Med. **13**, 439, 1911.
[5]) Peiser, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **3**, 515, 1906.

cavia's kregen de tot poeder fijngestampte tabletten met een stukje brood gemengd te eten.

ies. *Schildklierextirpatie* heb ik bij vier konijnen en vier cavia's verricht. De hierbij gevolgde techniek was gelijk aan die door andere onderzoekers bij deze planteneters gevolgd: nadat de huid in de mediaanlijn was doorgesneden, ongeveer van af het hyoid tot aan het jugulum, werden de musculi sternohyoidei en sternothyreoidei stomp gescheiden, waarna de trachea te zien kwam. De beide lobi van de schildklier ter weerszijden van de trachea liggend, konden nu zichtbaar gemaakt worden door de genoemde spieren ter zijde te trekken. Na afbinden van de art. thyreoidea werden de van omliggend vet en bindweefsel zooveel mogelijk vrij gepraepareerde lobi weggenomen. Bij cavia's verliep de extirpatie doorgaans vlotter dan bij konijnen, doordat de lobi hier niet zoo ver naar achteren reikten. Daarentegen was bij het konijn de oriënteering aan de trachea gemakkelijker door de aanwezigheid van een isthmus, die er bij het levende dier als een plat dun bloedextravasaat uitziet [1]) en tusschen den tweeden en derden tracheaalring over de trachea verloopt. Steeds heb ik mij ten overvloede door microscopisch onderzoek overtuigd, dat ik inderdaad de schildklier had weggenomen.

Van het viertal geopereerde konijnen is één eenige dagen na de operatie gestorven, na eenige aanvallen van tetanie te hebben gehad, waarschijnlijk doordat in dit geval ook de glandulae parathyreoideae externae waren weggenomen. Met zekerheid valt dit niet te zeggen. Nog steeds is n.l. niet opgelost de vraag of de geringe uitvalverschijnselen, die men na totale extirpatie van de schildklier bij planteneters i.h.a. waarneemt, in tegenstelling met de ernstige verschijnselen bij vleescheters, op een verschil in stofwisseling bij beide diersoorten berust of op een al of niet meenemen van de bijschildkliertjes. Gley [2]) heeft als zijn meening te kennen gegeven, dat het verschil in reactie alleen veroorzaakt wordt door de verschillende ligging van de bijschildkliertjes ten opzichte van de schildklier. Bij vleescheters kan men de geheele schildklier niet wegnemen zonder tevens alle glandulae parathyreoideae mee te nemen; bij planteneters liggen in den regel althans de buitenste epitheellichaampjes op eenigen afstand van de schildklier. Een geval van tetanie als door mij bij het konijn waargenomen, schijnt mij voor de opvatting van Gley te pleiten. Bij de beoordeeling der onderzoekingen van hen, die beweren, dat bij konijnen na geheel wegnemen der epitheellichaampjes geen tetanie optreedt (zie o.a. Swale Vincent en Arnason [3]), moet men rekening houden met de mogelijkheid, dat nog

---

[1]) Vergelijk Krause, „Anatomie des Kaninchens".

[2]) Gley, „Les Secrétions Internes", Parijs 1914. Zie ook Biedl, „Innere Sekretion", 1913.

[3]) Swale Vincent en Arnason, Endocrinology, **4**, 199, 1920.

accessoirre kliertjes zijn overgebleven, zooals o.a. in de thymus wel zijn aangetoond. [1])

Overigens zijn ook bij planteneters na schildklierextirpatie alleen, wel uitwendige uitvalverschijnselen waar te nemen. Gley beschrijft o.a. myxoedemateuze veranderingen in de huid bij konijnen. Ook bij de door mij geopereerde konijnen meen ik te mogen aannemen, dat dergelijke veranderingen in de huid zijn opgetreden, die o.a. maakten dat na zulk een operatie de kop van het konijn veel dikker werd.

Om den *invloed van de schildklier op de water- en zoutuitscheiding na toevoer per os* na te gaan, heb ik alleen proeven gedaan bij konijnen en niet bij cavia's. Behalve dat zulke proeven bij laatstgenoemde dieren uit den aard der zaak moeilijk zijn uit te voeren, heb ik het nagelaten omdat het hier m.i. in hoofdzaak ging om de vraag of ook bij de door mij gebruikte planteneters een invloed van de schildklier op de water- en zoutuitscheiding viel te constateeren. Slechts indien dit het geval was, mochten zij verder gebruikt worden bij de experimenteele beoordeeling van Eppinger's denkbeelden.

DIURESEPROEVEN BIJ KONIJNEN NA SCHILDKLIERVOEDING.

Konijn I, heeft 3—12—'19 op normale wijze gereageerd op een toevoer van 100 c.c. water per os. Het diuretisch effect bedroeg 74%. Ditzelfde konijn kreeg daarna 7 dagen achtereen met het gewone voedsel twee schildkliertabletten. Op 11—12—'19 deed ik weder een diureseproef; het verloop van die proef was als volgt:

Tijd	Hoev. urine	Brek.index v/h serum	Droogrest v/h bloed	Haemoglob. gehalte
9.40	Gem. 14 c.c. p.u.	1.3460	16.23%	64
10.—	met de sonde 100 c.c. leidingwater.			
11.—	30 c.c.	1.3448	14.53%	58
12.—	90 c.c.	1.3450	15.—%	62
1.—	18 c.c.	1.3452	15.—%	60

138 c.c. Diuretisch effect = 96%.

Bij een drietal andere konijnen, dat respectievelijk 6, 6 en 5 dagen achtereen twee schildkliertabletten met het gewone voedsel gekregen had, was het diuretisch effect na een toevoer van 100 c.c. H_2O verkregen, ook belangrijk. De in deze — totaal vier — proeven voor de verschillende bloedbestanddeelen en de hoeveelheden urine verkregen waarden, heb ik in één

[1]) Haberfeld en Schilder, Mitteil. aus den Grenzgebieten der Medizin u. Chir. **20**, 1909.

tabel vereenigd, waarin ook zijn opgenomen de uitkomsten verkregen in een tweetal proeven, waarin slechts 50 c.c. water gegeven werd. (Zie tabel XXVI).

TABEL XXVI.

Proef I.	Hoev. urine	Diur. eff.	Brek. ind. serum	Haemogl. geh.	Droog-rest bloed	Opm.
vooraf:	14 c.c. p.u.	—	1.3460	64	16.23%	7 dagen lang 2 schildkl. tabletten
na 1 u.	30 c.c.		1.3448	58	14.53%	
na 2 u.	90 c.c.	96 %	1.3450	62	15.—%	
na 3 u.	18 c.c.		1.3452	60	15.7 %	
Proef II.						
vooraf:	13½ c.c. p.u.	—	1.3469	—	17.26%	6 dagen lang 2 schildkl. tabletten
na 1 u.	25 c.c.		1.3459	—	15.52%	
na 2 u.	78 c.c.	103½%	1.3464	—	15.88%	
na 3 u.	41 c.c.		1.3464	—	15.99%	
Proef III.						
vooraf:	14 c.c.	—	1.3474	65	—	6 dagen lang 2 schildkl. tabletten.
na 1 u.	26 c.c.		1.3463	60	—	
na 2 u.	86 c.c.	125 %	1.3465	60	—	
na 3 u.	55 c.c.		1.3469	63	—	
Proef IV.						
vooraf:	12 c.c.	—	—	—	16.68%	5 dagen lang 2 schildkl. tabletten
na 1 u.	22 c.c.		—	—	15.02%	
na 2 u.	76 c.c.	101 %	—	—	15.34%	
na 3 u.	39 c.c.		—	—	15.64%	
Proef V.			Relat. vol. bloedlich.			
vooraf:	12½ c.c. p.u.	—	1.3464	33	18.73%	5 dagen lang 2 schildkl. tabletten. (50 c.c. H_2O)
na 1 u.	20 c.c.		1.3459	28	17.28%	
na 2 u.	43 c.c.	87 %	1.3457	26	17.43%	
na 3 u.	18 c.c.		1.3462	28	17.83%	
Proef VI.						
vooraf:	11½ c.c. p.u.	—	—	—	—	6 dagen lang 2 schildkl. tabletten. (50 c.c. H_2O)
na 1 u.	25 c.c.		—	—	—	
na 2 u.	36 c.c.	103 %	—	—	—	
na 2 u.	25 c.c.		—	—	—	

Op grond van de bij deze proeven verkregen uitkomsten meen ik te kunnen besluiten, dat *ook bij konijnen na toedienen van schildkliertabletten gedurende eenige dagen, het per os toegevoerde water sneller wordt uitgescheiden dan normaal.* Immers, terwijl ik in de in een vorig hoofdstuk beschreven wateruitscheidingsproeven, onder normale omstandigheden verricht, een diuretisch effect gevonden had, dat varieerde tusschen 58 en 92½ %, doch dat in de meerderheid der proeven slechts weinig van 70 % afweek, schommelde dit effect hier tusschen 87 en 125 % Op het eigenaardige resultaat, dat ik verkregen heb in een aantal proeven waarin de watertoevoer heeft plaats gehad één uur nadat één keer twee schildkliertabletten gegeven waren, kom ik in een volgend hoofdstuk nog terug.

In aansluiting aan deze proeven, waarin het effect van langdurige schildkliervoeding op de snelheid van uitscheiding van per os gegeven water is onderzocht, zijn nu andere verricht waarin hetzelfde na *schildklierextirpatie* is gedaan. Ook van deze proeven deel ik de resultaten van één eerst afzonderlijk mede, om dan die van een vijftal proeven in één tabel te vereenigen (zie tabel XXVII.) Deze proeven zijn gedaan op een tijdstip, dat de schildklierextirpatie 13 dagen tot 3 maanden geleden was verricht. In de verschillende proeven was dit tijdsverloop sedert de operatie uit den aard der zaak ongelijk. In proef IV en V is niet 100, doch slechts 50 c.c. water toegediend.

DIURESEPROEVEN BIJ KONIJNEN NA SCHILDKLIER-EXTIRPATIE.

Konijn E. 11 Febr. 1920 geopereerd.

Diureseproef 24-2-1920.

Tijd	Hoev. urine	Brek.index serum	Droogrest bloed.
9.30	10 c.c. p.u.	1.3469	18.34%
10.30	met de sonde 100 c.c. leidingwater.		
11.30	8 c.c.	1.3460	16.26%
12.30	32 c.c.	1.3458	16.55%
1.30	24 c.c.	1.3456	16.78%
	64 c.c.	Diuretisch effect = 34%.	

TABEL XXVII.

Proef I.	Hoev. urine		Diur. eff.	Brek. ind. serum	Haemogl. gehalte	H_2O-geh. bloed	Opmerk.
vooraf:	10	c.c. p.u.		1.3469	—	81.66%	
na 1 u.	8	c.c.		1.3460	—	83.74%	
na 2 u.	32	c.c.	34%	1.3458	—	83.45%	
na 3 u.	24	c.c.		1.3456	—	83.22%	
Proef II.							
vooraf:	9	c.c. p.u.		1.3470	68	82.64%	
na 1 u.	6	c.c. p.u.		1.3462	62	84.52%	
na 2 u.	26	c.c.	24%	1.3462	—	—	
na 3 u.	16	c.c.		1.3458	60	84.80%	
Proef III.							
vooraf:	11	c.c. p.u.		1.3457	—	—	
na 1 u.	18	c.c.		1.3453	—	—	
na 2 u.	40	c.c.	46%	1.3450	—	—	
na 3 u.	21	c.c.		1.3452	—	—	
Proef IV.							
vooraf:	11	c.c. p.u.		—	—	82.14%	
na 1 u.	10	c.c.		—	—	82.43%	50 c.c. H_2O
na 2 u.	18	c.c.	37%	—	—	84.64%	
na 3 u.	23½	c.c.		—	—	—	
Proef V.							
vooraf:	9	c.c. p.u.		1.3462	—	—	
na 1 u.	11	c.c.		1.3451	—	—	50 c.c. H_2O
na 2 u.	16	c.c.	42%	1.3449	—	—	
na 3 u.	21	c.c.		1.3451	—	—	

Het overeenkomstige lage diuretische effect in deze proeven gevonden, vergeleken met het constant hoogere onder normale omstandigheden en het nog meer verhoogde na langdurige toediening van schildkliertabletten, geeft mij aanleiding te concludeeren, dat *ook bij konijnen na schildklierextirpatie een vertraging*

in de snelheid van uitscheiding van per os gegeven water is te constateeren. Terwijl normaal het diuretisch effect ongeveer 70% bedroeg en dit na de opname der schildkliertabletten tot gemiddeld 100% steeg, werden hier na schildklierextirpatie waarden verkregen van 34%, 24%, 46%, 37% en 42%.

Ook de *snelheid van uitscheiding van keukenzout, bleek bij konijnen door den graad der schildklierfunctie merkbaar beinvloed te kunnen worden.* Dit is vastgesteld in eenige proeven, waarin de uitscheiding van een per os gegeven extra-hoeveelheid NaCl is onderzocht. En wel is deze bij eenzelfde konijn nagegaan, allereerst na een toediening van twee schildkliertabletten gedurende vijf dagen, daarna onder normale omstandigheden (10 dagen na de eerste proef) en vervolgens 12 dagen nadat bij ditzelfde konijn de schildklier weggenomen was. Op den proefdag kreeg dit konijn telkens, nadat het in de laatste 24 uur geen voedsel had opgenomen, 's ochtends met de sonde 50 c.c. 2% NaCl. Tusschen de proefdagen in, was de aard — en ook ongeveer de hoeveelheid — van het voedsel steeds dezelfde. De hoeveelheden NaCl en water, in de eerste drie uur na de toediening der zoutoplossing met de urine (spontaan geloosde- en katheterurine) meer uitgescheiden, dan zonder de extra-water- en NaCl toediening het geval zou zijn geweest, werd op dezelfde wijze bepaald als vroeger bij de wateruitscheidingsproeven is aangegeven. [1]) De resultaten zijn meegedeeld in tabel XXVIII. Deze tabel bevat ook de resultaten van eenige soortgelijke proeven, verricht bij dezelfde konijnen resp. onder normale omstandigheden en na toediening van schildkliertabletten gedurende eenige dagen. En ten slotte is in deze tabel de uitslag meegedeeld van eenige vergelijkende proeven over de keukenzoutuitscheiding, van denzelfden aard als de reeds genoemde, doch verricht resp. bij eenige normale konijnen en bij een tweetal andere konijnen waarbij de schildklier weggenomen was.

---

[1]) Zie ook E p p i n g e r's boek blz. 54 en 60.

TABEL XXVIII.

Invloed van den graad der schildklierfunctie op de snelheid van uitscheiding van een extra-hoeveelheid NaCl (50 c.c. van een 2% opl.) per os gegeven.

A. Konijn I.	*a)* Vóór de proef gedurende 5 d. 2 schildkl. tabl. per dag.	*b)* Buiten schildkl.-toevoer en 10 dagen na proef *a*.	*c)* 12 dagen na extirpatie van de schildklier.
NaCl (extra):	0.67 gr.	0.42 gr.	0.24 gr.
Urine „	27 c.c.	19½ c.c.	13 c.c.

B. Konijn II.	*a)* Vóór de proef 5 dagen achtereen 2 schildkl.-tabletten p. dag	*b)* Buiten schildkl. toevoer.	*c)* Buiten schildkl. toevoer.
NaCl (extra):	0.51 gr.	0.37 gr.	0.41 gr.
Urine „	31 c.c.	20 c.c.	25½ c.c.

Konijn III.	*a)* Vóór de proef 5 dagen achtereen 2 schildkl.-tabletten p. dag	*b)* Buiten schildkl. toevoer.	*c)* Vóór de proef 6 dagen achtereen 2 schildkl.-tabletten
NaCl (extra):	0.65 gr.	0.50 gr.	0.58 gr.
Urine „	38 c.c.	26½ c.c.	31 c.c.

C.	Proef bij twee normale konijnen.	Proef bij twee konijnen, waarbij schildklier weggenomen was.
NaCl (extra):	resp. 0.38 en 0.46 gr.	resp. 0.16 en 0.29 gr.
Urine „	resp. 31 en 34 c.c.	resp. 15 en 17½ d.c.

In de proeven in deze tabel onder A meegedeeld, kwam het effect van den graad der schildklierfunctie op de NaCl-uitscheiding, gelijk men ziet, duidelijk tot uiting. Maar ook de uitslag van die onder B en C meegedeeld, wijst m.i. op het bestaan van zulk een invloed. Evenals E p p i n g e r dit in zijn nauwkeurige proeven had vastgesteld en ook door andere onderzoekers na hem wel gevonden is, [1]) bleek voorts de water- en keukenzoutuitscheiding in deze proeven in belangrijke mate parallel te verloopen.

Op de veranderingen in het bloed na water- en keukenzouttoediening bij wisselenden graad van schildklierfunctie gevonden, kom ik later nog terug. Gelijk uit de tabellen XXVI en XXVII kan blijken, heeft de langdurige schildkliervoeding alleen echter evenmin als de schildklierextirpatie, een bepaalden invloed gehad op de brekingsindex van het serum, op het haemoglobinegehalte,

[1]) Zie o.a. S c h i t t e n h e l m en S c h l e c h t, Zeitschr. f. d. Ges. exp. Med. **9**, 1-103, 1919.

op het watergehalte van het bloed en op het relatieve volume der bloedlichaampjes. Dit is een resultaat, dat met dat door vele andere onderzoekers verkregen, overeenstemt (zie o.a. Hanson en Mc. Quarrie[1]) en Dubois[2])).

Nadat op grond der uitkomsten van bovenstaande proeven mocht worden aangenomen, dat ook bij konijnen, evenals bij de door Eppinger gebruikte dieren en bij den mensch, een invloed van de schildklier op water- en keukenzoutuitscheiding bestaat, kon ik beginnen de beteekenis van deze klier voor de splitsing van het intercellulair gelegen eiwit na te gaan. Volgens Eppinger zou de werking van de schildklier op de diurese onder normale omstandigheden en bij oedeem op een versnelde splitsing van dit eiwit berusten. Die opvatting sluit de aanname in, dat het oedeemeiwit zeer gemakkelijk en snel gesplitst kan worden. Wat er met het oedeemeiwit gebeurt, is echter nog vrijwel duister. De lichte splitsbaarheid is al vaak aangenomen, het exacte bewijs hiervoor is bij oedeemtoestanden echter moeilijk te geven. [3])

Ik heb onderzocht of aan de schildklier hier een rol als door Eppinger aangenomen, mag worden toegekend, door in de eerste plaats na te gaan, welke veranderingen tijdens de resorptie optraden in eiwithoudende oplossingen, onder de huid en in de buikholte ingebracht.

Ik deed dit achtereenvolgens bij normale dieren, bij dieren met schildkliertabletten gevoed en bij dieren waar de schildklier was weggenomen. Hierdoor kon dan allereerst worden vastgesteld of evenals Eppinger dit opgemerkt had, na schildkliertoevoer een snellere en na schildklierextirpatie een tragere resorptie optrad. En vervolgens of er tusschen de snelheid der resorptie en die van de splitsing van het ingespoten eiwit, verband gevonden kon worden. Ik heb n.l. de veranderingen onderzocht, die tijdens de resorptie in het *eiwit-gehalte* der ingespoten vloeistoffen optraden, en die vergeleken met de snelheid van resorptie. Indien ook hier eenzelfde verschijnsel waargenomen kon worden als bij de vroeger beschreven resorptieproeven met

[1]) Hanson en Mc. Quarrie, Ref. Physiol. Abstr. II, blz. 675.
[2]) Dubois, Biochem. Zetischr. **82**, 141, 1917.
[3]) Vergelijk v. Hoesslin, D. Arch. f. klin. Med. **137**, 359, 1921.

en zonder narcose, dat n.l. een snellere resorptie gepaard kon gaan met een hooger-eiwitgehalte, dat de ingespoten vloeistof verkreeg of zelfs met de afwezigheid van eenig verschil in eiwitgehalte tusschen beide, dan zou Eppinger's voorstelling o.i. toch wel zeer onwaarschijnlijk geacht mogen worden.

Als eiwitbevattende vloeistoffen gebruikte ik bij konijnen een mengsel van Ringer-oplossing en konijnenserum en bij cavia's een gelatineoplossing, beide met een eiwitgehalte, dat ongeveer met dat van de meeste oedeemvloeistoffen overeenkwam.

Het bleek allereerst, dat onder alle omstandigheden zulk een eiwitbevattende Ringer-oplossing langzamer geresorbeerd werd dan vroeger voor de Ringer-oplossing alleen gevonden was. De door de subcutane injectie veroorzaakte uitpuiling van borst- en buikwand bleef langer bestaan. In de gevallen, dat de injectie intraperitoneaal was verricht, kon uit de hoeveelheid vloeistof die aan het eind der proeven nog uit de buikholte teruggekregen kon worden, de resorptiesnelheid worden afgeleid ; bij cavia's ook nu weder met grooter nauwkeurigheid dan bij konijnen.

Invloed van schildkliertoevoer op de resorptiesnelheid na subcutane of intraperitoneale injectie, heb ik in deze proeven slechts enkele keeren gevonden. Een onderscheid tusschen peritoneale en subcutane resorptie na schildkliertoevoer is mij ook niet opgevallen. Eppinger had van de schildkliertoediening wel effect gezien op het verdwijnen van oedemen en slechts weinig of geen effect op dat van transudaten. *Schildklierextirpatie bleek de resorptie* zoowel bij konijnen als bij cavia's wel *belangrijk* te *vertragen.*

Hier volgt een verslag van enkele proeven die bij konijnen werden verricht.

TABEL XXIX.

Proeven bij konijnen, waarbij subcutaan een mengsel van 85 c.c. Ringeropl. en 15 c.c. serum ingespoten werd. Brek.index van dit mengsel = 1.3353.

1. *Normale konijnen.*

	I.	II.	III.
	Brek.index punctievocht	idem.	idem.
1e uur na inj.:	1.3358	1.3354	1.3356
3e uur na inj.:	1.3369	1.3361	1.3361
5e uur na inj.:	1.3373	1.3371	1.3369

2. *Konijnen met schildkliertabletten gevoed.*

De konijnen van proef I en II kregen ged. 7 dagen vóór den dag der subcutane injectie 2 tabletten dagelijks, het konijn van proef III 6 dagen lang. De brek.index van het ingespoten mengsel bedroeg in deze proeven 1.3351.

	I.	II.	III.
	Brek.index punctievocht	idem.	idem.
1e uur na inj.:	1.3359	1.3357	1.3359
3e uur na inj.:	1.3369	1.3368	1.3366
5e uur na inj.:	1.3370	1.3372	1.3370

In proef I werd duidelijk een zeer snelle resorptie waargenomen.

3. *Konijnen waarbij de schildklier weggenomen was.*

In beide proeven werd de subcutane injectie verricht drie weken na de operatie. De brek.index van het ingespoten mengsel bedroeg 1.3353.

	I.	II.
	Brek.index punctievocht	idem.
1e uur na inj.:	1.3356	1.3358
3e uur na inj.:	1.3367	1.3364
5e uur na inj.:	1.3372	1.3369

In beide proeven viel een zeer vertraagde resorptie op te merken.

Dezelfde proeven deed ik daarna bij cavia's, slechts gebruikte ik in plaats van konijnenserum verdund met Ringer-oplossing, een gelatine-oplossing van 3%. (brekingsindex 1.3397). Hiervan werd in alle proeven 20 c.c. onder de huid ingespoten. De invloed van een eventueele stolling op de brekingsindex mag hier, waar het gepuncteerde vocht nog vloeibaar onmiddellijk op het omgeklapte prisma van den refractometer kwam, met groote waarschijnlijkheid gering geacht worden (W a l p o l e [1])).

Van de verschillende proeven, die ik met deze eiwitoplossing gedaan heb bij verschillenden graad van schildklierfunctie, deel ik hier slechts de resultaten van telkens twee proeven mede.

TABEL XXX.

1. *Normale cavia's.*

	I.	II.
	Brek.index punctievocht	idem.
1e uur na inj.:	1.3407	1.3401
3e uur na inj.:	1.3407	1.3405
5e uur na inj.:	1.3406	1.3407

[1]) W a l p o l e, Koll. Zeitschr. **13**, 241, 1913.

2. *Cavia's met schildkliertabletten gevoed.* (6 dagen achtereen 1 tablet).

	I.	II.
	Brek.index punctievocht	idem.
1e uur na inj.:	1.3406	1.3400
3e uur na inj.:	1.3406	1.3404
5e uur na inj.:	1.3404	1.3406

3. *Cavia's waarbij schildklieren weggenomen zijn.* (proeven verricht 14 dagen na de operatie).

	I.	II.	
	Brek.index punctievocht	idem.	
1e uur na inj.:	1.3400	1.3399	Vertraagde resorptie
3e uur na inj.:	1.3403	1.3401	was aan het eind van
5e uur na inj.:	1.3406	1.3406	het 3e uur na de inj. nog duidelijk.

Gelijk reeds is opgemerkt en ook bij de proeven is vermeld, was een invloed van schildkliervoeding op de snelheid van resorptie van het ingespoten vocht niet constant te bemerken, doch wel van schildklierextirpatie.

Tijdens de resorptie nam, blijkens bovenstaanke tabellen, in de proeven bij konijnen verricht, het eiwitgehalte van de ingespoten vloeistof toe, evenals dit vroeger in de resorptieproeven met en zonder narcose is vastgesteld. Bij de proeven bij cavia's gedaan, waar de ingespoten vloeistof een hoogere aanvangsbrekingsindex had, nam deze tijdens de resorptie niet of slechts weinig toe. Maar in alle proeven bleken de *veranderingen in het eiwitgehalte weder in hooge mate onafhankelijk van de resorptie-snelheid.* Zoowel wanneer deze traag was (na schildklierextripatie) als wanneer deze snel te noemen was (onder normale omstandigheden en na schildkliertoevoer), bestond op gelijke tijden na de injectie tusschen de eiwitconcentratie, die de ingespoten vloeistof verkregen had, geen bepaald onderscheid. Dit scheen ons *niet in overeenstemming* gebracht te kunnen worden *met de opvatting van Eppinger over den rol, die de schildklier bij de resorptie speelt.* Indien de schildklier de ontleding van het oedeemeiwit of die van het onder de huid ingespoten eiwit bevorderde, hadden we ook in onze proeven een anderen uitslag kunnen verwachten. Wanneer met de verhoogde eiwit-splitsing een snellere resorptie overeenkwam en met een verlangzaamde eiwitsplitsing een vertraagde resorptie, dan zou bij

traag resorbeeren een hooger eiwitgehalte geconstateerd moeten worden dan indien de resorptie snel geschiedde. Van zulk een verschil blijkt echter niets en is, voor zoover mij bekend, in de enkele gevallen, dat het eiwitgehalte van het oedeemvocht bij oedeemlijders tijdens een snelle resorptie of bij een lang bestaan blijven van het oedeem is vastgesteld, ook niets gebleken.

Om niet te uitvoerig te zijn, deel ik de resultaten van eenige proeven waarbij intraperitoneaal een eiwithoudende vloeistof (Ringer + konijnenserum bij konijnen en gelatine 3% bij cavia's) werd ingebracht, hier niet uitvoerig mede, doch volsta met de mededeeling, dat ik hier na schildklierextirpatie een veel minder snelle resorptie vond dan normaliter of na schildkliervoeding. Dit verschil bleek echter evenmin op een onderscheid in eiwitgehalte teruggebracht te kunnen worden.

Nadat ik met bovenstaande proeven geen resultaten verkregen had, die m.i. met Eppinger's voorstellingen in overeenstemming te brengen waren, heb ik nog op een andere meer directe wijze nagegaan of aan de schildklier een bepaalden invloed op de splitsing van het intercellulair gelegen eiwit kon worden toegekend.

Uit de proeven van Eppinger, Rudinger en Falta[1]) is o.m. gebleken, dat ook de stikstofuitscheiding tijdens het hongeren door de schildklier beïnvloed wordt. Zij vonden n.l., dat deze N-uitscheiding bij hongeren na voorafgaande extirpatie van deze klier verminderd is.

Nu heeft echter juist het nagaan der stikstofuitscheiding tijdens het hongeren onze kennis van de eiwitstofwisseling zeer vermeerderd. Aanvankelijk verlaat dan steeds minder stikstof het lichaam; de hoeveelheid, die in de eerste hongerdagen uitgescheiden wordt, is nog direct afhankelijk van de hoeveelheid eiwit, die vooraf opgenomen is (Voit)[2]). Doch vanaf den 6en vastendag ongeveer wordt bijna immer dagelijks een ongeveer

---

[1]) Eppinger, Rudinger en Falta: Zeitschr. f. klin. Med. **66** en **68**, 1908/'09.

[2]) Voit: Zeitschr. f. Biol. **41**, 167, 1901.

even groote hoeveelheid N uitgescheiden, tot dan praemortaal een stijging in de N-excretie valt waar te nemen.

Voeren we nu bij hongerdieren parenteraal eiwit toe (b.v. subcutaan) dan heeft dit, wanneer het geschiedt in de dagen, dat de N-uitscheiding ongeveer constant is, geen of slechts weinig invloed op de eiwitstofwisseling (Zie o.a. Rona en Michaelis) [1]). Brengen we echter bij een hongerend dier, dat dagelijks alleen nog schildkliertabletten krijgt en waarvan we de N-uitscheiding geregeld nagegaan hebben, subcutaan een eiwitoplossing in, dan zal een stijging in de N-excretie (indien althans geen „genuin"-eiwit in de urine komt) op de werking der schildklier teruggebracht mogen worden. Zulk een stijging zou een argument vóór Eppinger's theorie beteekenen.

Bij eenige konijnen heb ik nu nagegaan, in hoeverre tijdens een hongerperiode in de subcutis gebracht serumeiwit, onder den invloed van toevoer van schildkliertabletten, gesplitst werd.

Een enkele voorzorg diende bij deze proeven genomen te worden. Wanneer men konijnen laat hongeren, houden zij spoedig op met urine te loozen en vormen dagelijks ook nog slechts kleine hoeveelheden urine. Om toch urine te verkrijgen en wel in voldoende hoeveelheid, gaf ik mijn proefdieren dagelijks 100 c.c. water, waarbij 2 gram glucose was gevoegd. Door toevoeging van zoodanige hoeveelheden glucose reeds, verdragen konijnen, naar aan ververschillende onderzoekers gebleken is, het hongeren veel beter. De waarden voor de dagelijksche hoeveelheden stikstof, met de urine uitgescheiden, bleken achteraf in onze proeven, door de ruime vloeistoftoevoer, in de latere hongerdagen hun gelijkmatigheid niet dermate verloren te hebben, dat het effect van de schildkliertoediening op de splitsing van het ingespoten eiwit niet beoordeeld kon worden. [1])

Het konijnenserum, dat met 0.9% NaCl gemengd, subcutaan ingespoten werd, was op den dag der injectie verkregen uit bloed aan andere konijnen onttrokken. Tabel XXXI vermeldt de resultaten van een drietal proeven. In proef I bedroeg de hoeveelheid ingespoten stikstof 0.54 gram (Kjeldahl-bepaling van het serum), in proef II 0.61 gram en in proef III 0.49 gram.

---

[1]) Rona en Michaelis, Pflüger's Arch. **121**, 163 en **123**, 406, 1908.
[2]) Vergelijk ook Whipple, Hooper en Robscheit, Amer. J. of Physiol. **56**, 167, 1920.

TABEL XXXI.

Proef I. *Konijn* I. Krijgt dagelijks 100 c.c. 2% glucose, behalve op 16/11 en 23/11.

Datum	Hongerdag	Gewicht	Urine-hoev.	Urine-N. in Gr.	Opmerkingen
14/11-9 u.	1e	2710 gr.	290 c.c.	1.042	Dit was de urine van 14/11 9 a.m. tot 15/11 9 a.m.
15/11-9 u.	2e	2675 ,,	169 ,,	1.173	gemiddeld per dag.
16/11-9 u.	3e	—			
17/11-9 u.	4e	2600 ,,	75 ,,	0.956	
18/11-9 u.	5e	2550 ,,	125 ,,	0.773	
19/11-9 u.	6e	2520 ,,	115 ,,	0.803	
20/11-9 u.	7e	2450 ,,	140 ,,	0.792	Om 10 u. 50 c.c. NaCl 0.9% + 50 c.c. konijnenserum subcutaan.
21/11-9 u.	8e	2370 ,,	172 ,,	0.806	
22/11-9 u.	9e	2300 ,,	250 ,,	0.774	gemiddeld per dag.
23/11-9 u.	10e	—			

Proef 2. *Konijn* II. Krijgt dagelijks 100 c.c. 2% glucose en vanaf 12/11 2 schildkliertabletten per dag, behalve op 16/11 en 23/11.

14/11-9 u.	1e	2560 gr.	350 c.c.	1.247	
15/11-9 u.	2e	2500 ,,	205 ,,	1.328	gemiddeld per dag.
16/11-9 u.	3e	—			
17/11-9 u.	4e	2340 ,,	?	?	Urine verloren gegaan.
18/11-9 u.	5e	2240 ,,	130 ,,	0.928	
19/11-9 u.	6e	2050 ,,	165 ,,	0.898	
20/11-9 u.	7e	1890 ,,	189 ,,	0.786	
21/11-9 u.	8e	1780 ,,	170 ,,	0.798	Om 10 u. 50 c.c. NaCl 0.9% 50 c.c. serum subcutaan.
22/11-9 u.	9e	1720 ,,	295 ,,	;0753	gemiddeld per dag.
23/11-9 u.	10e	—			
24/11-9 u.	—	1610	—	—	weer voedsel gekregen.

Proef 3. *Konijn III.* Krijgt dagelijks 100 c.c. 2% glucose en vanaf 26/10 2 schildkliertabletten per dag, behalve op 29/10 en 2/11.

28/10-9 u.	1e	2800 gr.	390 c.c.	1.095	
29/10-9 u.	2e	2780 ,,	175 ,,	1.223	
30/10-9 u.	3e	2690 ,,	150 ,,	0.967	
31/10-9 u.	4e	2450 ,,	135 ,,	0.845	
1/11-9 u.	5e	2360 ,,	170 ,,	0.776	gemiddeld per dag.
2/11-9 u.	6e	—			
3/11-9 u.	7e	2200 ,,	120 ,,	0.771	
4/11-9 u.	8e	2090 ,,	105 ,,	0.789	Om 10 u. 50 c.c. Na Cl 0.9% + 50 c.c.serum subcutaan.
5/11-9 u.	9e	2020 ,,	168 ,,	0.806	

Uit de verkregen uitkomsten meen ik te mogen afleiden, dat *het ingespoten eiwit, zoowel bij de konijnen die schildkliertabletten hebben gekregen, als bij het konijn, dat deze niet kreeg, geen afbraak heeft ondergaan.* Want, hoewel de dagelijksche N-waarden der urine na den 6den hongerdag niet zulke constante cijfers vertoonden, is toch in geen der drie proeven op de seruminjectie een stijging van de met de urine uitgescheiden hoeveelheid stikstof gevolgd, die met een splitsing van eenige beteekenis van het ingespoten eiwit, in verband kon worden gebracht. Speciaal was dit niet het geval bij gelijktijdige toediening van schildkliertabletten. Waar nu, blijkens de reeds vermelde proeven van E p p i n g e r, R u d i n g e r en F a l t a, de eiwitstofwisseling in den hongertijd wel afhankelijk is van den graad der schildklierfunctie, meen ik aan den uitslag van bovenstaande proeven *een argument* te mogen ontleenen *tegen de opvatting ‚dat de schildklier de splitsing van het intercellulair gelegen eiwit bevordert.* In deze proeven is van een effect, als op grond van de hypothese van E p p i n g e r verwacht mocht worden, geen sprake geweest.

Voorts leid ik uit deze proeven nog af, een veel belangrijker afname van het lichaamsgewicht bij de beide konijnen, die tijdens den hongertijd schildkliertabletten kregen ten opzichte van die bij het konijn, dat deze niet gekregen heeft. Dit verschil moet zeker voor een belangrijk deel verklaard worden, door een versterkte vetsplitsing onder invloed van schildkliertoevoer. Nader onderzoek heb ik hieromtrent echter niet gedaan.

SAMENWERKING EN CONCLUSIE.

Wij hebben nagegaan of de schildklier de splitsing van het intercellulair gelegen eiwit beinvloedt, door proeven te doen bij konijnen en cavia's, nadat wij vooraf hadden vastgesteld, dat bij deze planteneters een invloed van de schildklier op water- en keukenzoutuitscheiding aantoonbaar is.

De veranderingen, bij verschillenden graad van schildklierfunctie, *tijdens de resorptie vastgesteld in het eiwitgehalte van* bij genoemde dieren *subcutaan of intraperitoneaal ingespoten eiwithoudende vloeistoffen, pleitten o.i. niet voor de opvatting van Eppinger omtrent de rol van de schildklier bij de intercellulaire eiwitsplitsing.* De vertraagde resorptie na schildklierextirpatie gevonden, kwam niet overeen met een hooger eiwitgehalte dat de ingespoten vloeistof behield of verkreeg. Evenmin was de

snellere resorptie die in *enkele* gevallen na schildkliervoeding werd geconstateerd, terug te brengen op een lager eiwitgehalte, dat de ingespoten vloeistof verkreeg.

In eenige *hongerproeven waarbij subcutaan een groote hoeveelheid soorteigen serum werd ingespoten, bleek schildkliertoediening de splitsing van dit eiwit niet te beinvloeden,* wat o.i. *ook niet met Eppinger's hypothese in overeenstemming* te brengen was.

Wij komen tot de *conclusie,* dat de *schildklier de splitsing van het intercellulaire eiwit niet beïnvloedt.*

HOOFDSTUK VI.

OVER ENKELE FACTOREN, DIE HET EFFECT VAN SCHILDKLIERTOEDIENING BIJ OEDEEMTOESTANDEN KUNNEN HELPEN VERKLAREN.

Nadat wij op grond van de in een vorig hoofdstuk beschreven proeven tot de conclusie waren gekomen, dat het effect van schildkliertoediening bij oedeem niet aan een snellere splitsing van intercellulair gelegen eiwit kon worden toegeschreven, hebben wij ons de vraag voorgelegd welke factoren dan wel dit effect konden helpen verklaren. Ter beantwoording van deze vraag hebben wij ons in hoofdzaak beperkt tot het nagaan van enkele omstreden functies van de schildklier, die voor het onderhavige probleem van beteekenis konden worden geacht.

Hiertoe behoorde in de eerste plaats het al of niet bestaan van een directen invloed van de schildklier op de nierfunctie. Eppinger ontkende zulk een directen invloed op grond van den uitslag van oncometerproeven. (zie zijn boek blz. 63—65). In een eerste serie van die proeven had Eppinger nagegaan of injectie van oplosbare schildklierpraeparaten invloed had op het niervolume en eventueel ook op het aantal druppels dat uit de ureter kwam en op den bloeddruk. De uitslag was geheel negatief.

A priori meende Eppinger echter aan deze proeven geen bijzondere beteekenis te mogen toekennen omdat wij geen goed oplosbaar schildklierpraeparaat zouden bezitten, dat voor oncometerproeven kon worden gebruikt. Hiertegen zouden wij willen aanvoeren, dat die oplosbare schildklierpraeparaten in de substitutietherapie steeds een groote rol hebben gespeeld ; dat voorts in het acute experiment hun electieve werking op de vaatwanden was gebleken uit proeven van Eiger [1]), Backmann [2])

[1]) Eiger, Zeitschr. f. Biol. **67**, 253 en 265, 1917.

[2]) Backmann, Zeitschr. f. Biol. **67**, 351, 1917.

e.a. en dat Coronedi [1]) er zelfs een acuut effect op de nierfunctie mee had gevonden. Een bezwaar tegen de oncometerproeven van Eppinger aan te voeren, was, dat zij, gelijk zoo vele onderzoekingen over de functie van de schildklier, klaarblijkelijk verricht waren tijdens een narcose. De mogelijkheid bestond nu, dat de negatieve uitkomst die Eppinger in zijn proeven had verkregen, tot stand was gekomen doordat synergisme tusschen narcoticum en schildklierproducten had plaats gehad. Het bestaan van zulk een synergisme tusschen een narcoticum en producten der interne secretie was in vivo o.a. gebleken aan Berry [2]) en Underhill) [3].

In een tweede serie oncometerproeven had Eppinger onderzocht of er verschil in reactie der nieren (beoordeeld naar de veranderingen in het niervolume en in de diurese) na injecties van caffeine in stijgende hoeveelheden was tusschen normale, schildklierlooze en met schildklier gevoede dieren. Het resultaat was eveneens negatief, hetgeen Eppinger vooraf reeds als niet veelzeggend had aangeduid, waar de proeven bij konijnen waren verricht, d.w.z. bij dieren waarbij de uitvalverschijnselen na thyreoidectomie optredend gering waren. Over dit laatste hebben we in een vorig hoofdstuk reeds een en ander gezegd. Voor ons had dit argument echter hierom grootendeels zijn waarde verloren, omdat wij bij konijnen een duidelijken invloed van de schildklier op water- en zoutuitscheiding hadden gevonden.

Ook uit de uitkomsten van een derde serie proeven, waarin nagegaan was of een kleine hoeveelheid thyreoglandol (het door Eppinger gebruikte waterige schildklierextract) de werking van een ontoereikende caffeïne-dosis niet dermate kon versterken, dat een sterker effect optrad dan na inspuiting van een overeenkomstige grootere caffeïne-dosis alleen, meende Eppinger niet te kunnen afleiden, dat de schildklier door een renaal aangrijpingspunt de diurese beïnvloedt. De uitslag van deze proeven kon o.i. echter ook door het onderzoek tijdens een narcose zijn teweeggebracht en behoefde daarom niet tegen het bestaan van een renale werking te pleiten. Thans kunnen we hier nog aan toevoegen, dat de premisse waarvan bij deze en ook bij de hiervoor genoemde proeven is uitgegaan, ten deele onjuist schijnt te zijn. Eppinger koos ter vergelijking het caffeïne, waarvan vooral op grond van den uitslag van oncometer-proeven in den regel was aangenomen dat het zijn aangrijpingspunt hoofdzakelijk in de nier had. Uit de toename van het niervolume werd n.l. geconcludeerd, dat het caffeïne een verwijding der niervaten teweegbracht, wat tot een diurese aanleiding zou geven. Vooral Cushny [4]) had er echter reeds vroeger op gewezen, dat men uit de verandering van het niervolume niet per sé tot een

---

[1]) Coronedi, Zie Biedl „Innere Sekretion" Deel I, blz. 209.
[2]) Berry, Endocrinology I, 306, 1917.
[3]) Underhill, Journ. Biol. Chem. **9**, 13, 1911.
[4]) Cushny, „The secretion of urine", Londen 1917.

wijziging van het lumen en hiermee samengaande snellere doorstrooming der niervaten mocht besluiten. In onderzoekingen van recenten datum hebben nu Cushny en Lambie [1]) en Miwa en Tamura [2]) aangetoond, dat de diuretische werking van het caffeïne niet van een snellere doorstrooming der niervaten afhankelijk kan worden gesteld. Wat tot dusver als gemeenschappelijk kenmerk van alle z.g.n. typische diuretica gold, kon bij toepassing van een moderne techniek en onderzoek van een aantal bekende diuretica slechts in een enkel geval worden aangetoond: o.a. bij het extract van de glandula pituitaria kon de diuretische werking van een verwijding der niervaten afhankelijk worden gesteld. Of dit feit nu voldoende mag worden geacht om het bestaan van een renaal aangrijpingspunt voor het caffeïne en overeenkomstige stoffen geheel te ontkennen — een streven dat in de litteratuur van den laatsten tijd eenige keeren kon worden opgemerkt — meenen wij te mogen betwijfelen. Eppinger's oncometer-proeven verliezen er echter o.i. nog meer aan waarde door.

De vraag van het bestaan van een renaal aangrijpingspunt van de schildklier scheen ons, gelijk na bovenstaande opmerkingen begrijpelijk zal zijn, door Eppinger's proeven verre van beantwoord. Toch dient de mogelijkheid van een renaal aangrijpingspunt van de schildklier uitgesloten te worden, alvorens we het schildklierhormon als „type van een extra-renaal diureticum" gaan beschouwen. Waar er nu in de litteratuur verschillende goede aanwijzingen te vinden waren, die er o.i. voor pleitten dat het schildklierhormon direct in de nier aangreep en ook het innige verband met bijnier en hypophyse, waarvoor ook de moderne onderzoekers in den regel een renale werking aannemen, in dezelfde richting wees, hebben we over dit vraagstuk zelf nog een aantal proeven verricht. En wel *doorstroomingsproeven en diureseproeven.*

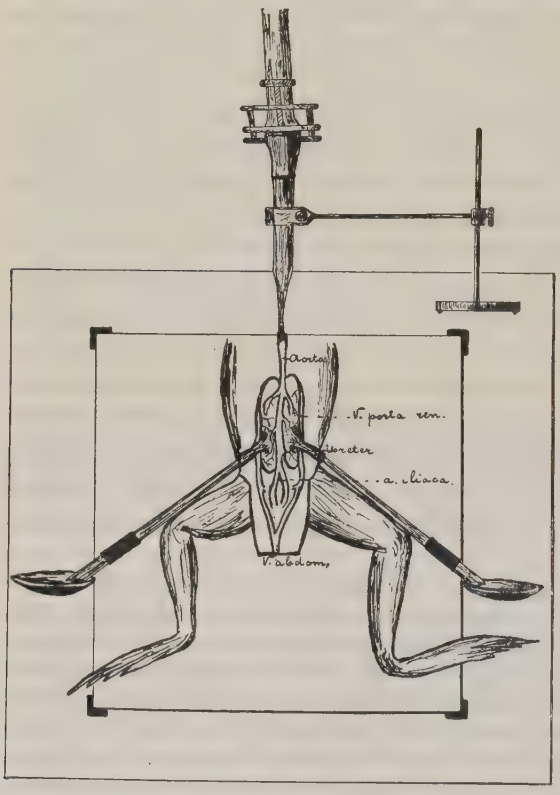
De *doorstroomingsproeven* werden verricht bij kikvorschnieren. Om den invloed van een of ander praeparaat op de diurese na te gaan, leveren kikvorschnieren eenige bezwaren op. Hiertoe behoort o.a. dat tubuli en glomeruli bij den kikvorsch in hoofdzaak door bloed uit verschillende vaatgebieden worden gevoed. En wel ontvangen glomeruli en een klein deel der tubuli bloed uit de art. renalis, terwijl het grootste deel der tubuli van uit de vena portae renalis van bloed wordt voorzien (*Nussbaum*). Men kan nu echter bij doorstrooming van uit de aorta onder niet te abnormaal hoogen druk geen urine verkrijgen die afkomstig is van glomeruli en tubuli te zamen, wat in verband zou staan met een verschil in drukverhoudingen in art.

[2]) Cushny en Lambie, Journ. of Physiol. **55**, 276, 1921.

[1]) Miwa en Tamura, Mitteil, d. Med. Fakultät d. Kaiserl. Univers. zu Tokio **23**, 349, 1920.

renalis en in v. portae renalis. Waar echter in de meeste theorieën over de urinevorming plaats is voor de aanname, dat een versnelde doorstrooming der glomeruli de hoeveelheid urine beïnvloedt, scheen ons het vaststellen van een effect op de doorstrooming der glomeruli alleen (of in hoofdzaak alleen) reeds van belang.

In een eerste serie proeven werd nagegaan of toevoeging van schildklierextract invloed had op de door de glomeruli gevormde hoeveelheid urine. Hiertoe hebben wij de nieren doorstroomd door een canule in de aorta communis in te voeren. De hierbij gekozen techniek kwam verder geheel overeen met die welke Hamburger en Brinkman[1]) bij hun onderzoekingen over de permeabiliteit der glomerulusmembraan voor suikers gevolgd hebben. Ook gebruikten wij de door hen opgegeven Ringer-vloeistof. De urine op deze wijze verkregen zou als een glomerulusproduct beschouwd mogen worden, omdat de druk waaronder de vloeistof door de art. renalis stroomde, plm. 60 c.M. bedroeg, wat te gering is om bij doorstrooming van de vena portae renalis urine te leveren.



Van een effect van de toevoeging van schildklierextract aan de glucose-bevattende Ringer-vloeistof op de hoeveelheid door de glomeruli gevormde urine was geen sprake. En dit zoowel in het geval

[1]) Hamburger en Brinkman l. c.

dat we continueel een Ringer-oplossing gemengd met schildklierextract door de nieren lieten stroomen, als wanneer we de doorstrooming met een Ringer-oplossing af en toe onderbraken en eenigen tijd een vloeistof met schildklierextract door de nieren lieten gaan (mogelijk gemaakt door een T-kraan aan te brengen). Wel was het ons bij deze proeven opgevallen, dat na toevoeging van schildklierextract eenzelfde hoeveelheid Ringer-vloeistof veel sneller door het praeparaat stroomde. Berustte dit op een verwijding der niervaten of van de vaten der gelijktijdig doorstroomde achterste extremiteiten? Om dit uit te maken hebben wij in een volgende serie proeven de doorstrooming van deze extremiteiten geheel uitgeschakeld, door de beide aa iliacae af te binden (*zie bijgevoegde plaat*). Hierdoor vloeide de Ringer-vloeistof bijna uitsluitend door de nieren. De druk waaronder dit geschiedde werd door het afbinden der aa. iliacae wel veel hooger, maar dit kon geen verschil in doorstroomingstijd met of zonder toevoeging van schildklierextract aan de Ringer-vloeistof veroorzaken. Ook nu bleek echter de Ringer-oplossing met schildklierextract, veel sneller door de nieren te stroomen dan de Ringer-oplossing alleen. Op de hoeveelheid der door de glomeruli gevormde urine had dit ook nu geen invloed. De snellere doorstrooming blijkt duidelijk uit de volgende tabel, waarin telkens twee naast elkaar geplaatste proeven vergeleken moeten worden, omdat zij bij gelijken druk en gelijke wijdte der canule werden verricht.

Het schildklierextract bij deze proeven gebruikt, werd bereid door twee tabletten van Burrough en Wellcome tot poeder fijn te maken en dit twee tot vier uur met de gebruikte Ringer-vloeistof uit te trekken en dan zorgvuldig te filtreeren. Voor de desbetreffende proeven werd aan 360 c.c. Ringer-oplossing, 40 c.c. van dit extract toegevoegd.

TABEL XXXII.

Hoeveelheid Ringer-oplossing	Doorstroomingstijd zonder schildklierextract	Doorstroomingstijd met schildklierextract
400 c.c.	3 uur 5 min.	2 uur 15 min.
400 „	4 „ 5 „	2 „ 50 „
400 „	2 „ 25 „	1 „ 30 „
400 „	3 „ 25 „	2 „ 10 „
400 „	4 „ 20 „	3 „ 30 „
400 „	3 „ 50 „	3 „ 10 „
400 „	3 „ 40 „	2 „ 40 „

Wij kregen dus na toevoeging van schildklierextract aan de doorstroomingsvloeistof een constant belangrijke versnelling van de doorstrooming der glomeruli, waaruit een verwijding der niervaten mag worden afgeleid. *Wanneer we ons stellen op het standpunt dat door Eppinger in zijn boek nog werd ingenomen n.l. dat de werking van de diuretica met een renaal aangrijpingspunt berust op een verwijding der niervaten, dan meenen we op grond van den uitslag van deze proeven te mogen aannemen, dat de schildklier een zoodanig aangrijpingspunt wel heeft.* In het licht der onderzoekingen van den allerlaatsten tijd ontbreekt oogenschijnlijk aan de bewijsvoering voor het bestaan van een renaal aangrijpingspunt van de schildklier nu nog een schakel, n.l. dat we vaststellen dat gelijktijdig met de verwijding der niervaten een diurese optreedt. Wat dit laatste betreft willen we allereerst opmerken, dat ook bij doorstrooming met veel kleinere hoeveelheden Ringer-opl. dan 400 c.c. het effect van toevoeging van het schildklierextract in dezelfde verhouding, duidelijk geconstateerd is, zoodat hier de conclusie niet ongerechtvaardigd schijnt, dat evenals dit in de jongste onderzoekingen van Cushny en Lambie[1]) gevonden is voor het extract van de glandula pituitaria, ook bij het schildklierextract het effect op het lumen der niervaten aanstonds optreedt en niet gelijk b.v. voor caffeïne bleek, eenigen tijd na de inwerking, nadat de diurese reeds was begonnen. Of voor het afwezig blijven van een diurese in onze proeven het kolloid-vrijzijn (of het geringe kolloid-gehalte) der doorstroomingsvloeistof of gansch andere factoren in het bloedplasma of in de nier zelf werkzaam door middel van welke het bij een versnelde doorstrooming der nieren tot een diurese komt, aansprakelijk moeten worden gesteld, meen ik hier verder buiten bespreking te mogen laten. Dat is een vraag waarvan men de wijze van beantwoording in de eerste plaats zal laten afhangen van de theorie over de urinevorming die men voorstaat.

De aanleiding tot de *diureseproeven* die wij hebben verricht om na te gaan of de schildklier ook een direct effect op de nierfunctie heeft, was de correlatie die men tusschen schildklier, hypophyse

[1]) l. c.

en bijnier aanneemt (Asher en zijn leerlingen [1]), Eppinger, Rudinger en Falta, [2]) Carlson, [3]) e.a.). Voor de beide laatste heeft men het bestaan van een renaal aangrijpingspunt dat hun invloed op de diurese kan helpen verklaren, kunnen aantoonen (Schäfer, [4]) Kleiner en Meltzer, [5]) Pollak, [6]) Cushny en Lambie, [7]) e.a.). Indien ook de schildklierwerking door zulk een directen invloed op de processen in de nier tot stand kon komen, zou zij reeds na toediening van kleine hoeveelheden moeten kunnen worden aangetoond. Immers ook bij de onderzoekingen over de werking van bijnier en hypophyse was een effect van minimale hoeveelheden herhaaldelijk gebleken. Waar nu de invloed van de schildklier op de eiwitstofwisseling, waarmee Eppinger haar diuretische werking in verband brengt, i.h.a. pas na eenige dagen tot uiting komt, [8]) meenden wij door diureseproeven te doen na één of twee keer toedienen van enkele schildkliertabletten het al of niet bestaan van een renaal aangrijpingspunt voor de schildklierwerking te kunnen en te mogen onderzoeken.

Eppinger zelf deelde in zijn boek (blz. 190) reeds mede, dat het effect van schildkliertoediening bij oedemen vaak snel kan optreden en dat dit feit een waarschuwing moet zijn tegen generaliseeren van zijn voorstellingen omtrent het tot stand komen van het schildkliereffect bij oedeem. Desniettegenstaande meende de Weensche onderzoeker voorloopig zijn theorie te mogen handhaven en noemde als mogelijke verklaring voor het sneller of langzamer optreden van het schildkliereffect bij oedeem-toestanden de volgende: „Je hochgradiger die Ödeme, desto eher kann die vermehrte Gewebsflüssigkeit deletär auf die Funktion, vielleicht sogar auf das Leben der von ihr umflossenen Zellen wirken. So kann es vielleicht verständlich werden, warum in einem Falle die Wirkung früher eintreten kann als in einem anderen, und eventuell in hochgradigen Fällen sogar ganz ausbleiben kann."

In hoeverre deze hypothese sedert door waarnemingen in de kliniek bij oedeempatienten, waarbij schildkliertoediening een duidelijk therapeutisch effect had, is bevestigd, vermag ik niet te

[1]) Zie o.a. referaat van Asher Klin. Wochenschr. **1**, 105, 1922.
[2]) Eppinger, Rudinger en Falta, l. c.
[3]) Carlson, l. c.
[4]) Schäfer, Trans. Roy. Soc. **B**, 199, 1918.
[5]) Kleiner en Meltzer, Journ. Exp. Med. **18**, 190, 1913.
[6]) Pollak, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **57**, 423 en 438, 1907.
[7]) l. c.
[8]) Zie ook Eppinger's boek blz. 64 en 180.

beoordeelen. Onder normale omstandigheden had bij onze proefdieren een toediening van twee schildkliertabletten gedurende minstens vijf dagen echter een belangrijk effect op de snelheid waarmee een daarna per os toegediende hoeveelheid water door de nieren werd uitgescheiden (vergelijk de diureseproeven in het voorgaande hoofdstuk beschreven). En evenals dit door E p p i n g e r was opgegeven, (zie zijn boek blz. 56) vonden wij, dat die *versnelling in de uitscheiding van per os toegediend water na het ophouden van de schildkliervoedering snel weer verdween.*

Het *acute effect van schildkliertoediening op de diurese*, waarmee we hier willen aanduiden het effect dat waargenomen kon worden indien de watertoediening plaats had *één uur nadat één keer* twee schildkliertabletten waren gegeven kon echter, naar wij konden vaststellen, zeer verschillend zijn.

Dit effect hebben we in een tiental proeven bij konijnen nagegaan en we willen hier volstaan met een korte vermelding der uitkomsten. In zes proeven werd onder overigens dezelfde omstandigheden als bij de vroeger meegedeelde diureseproeven 100 c.c. water toegediend en in de overige vier proeven 50 c.c.

Het diuretisch effect was in twee van de proeven waarin 100 c.c. en in één proef waarin 50 c.c. gegeven werd ongeveer normaal, d.w.z. slechts weinig afwijkend van 70%. Daarentegen trad in de vier overige proeven waarin 100 c.c. water gegeven werd en ook in twee van de proeven waarin 50 c.c. werd toegediend een *sterke remming der diurese* op, als of we de dieren genarcotiseerd hadden. Het diuretisch effect varieerde in die proeven n.l. tusschen 21 en 52 %.

Wij meenen dus in een aantal gevallen een acuut effect van schildkliertoediening op de diurese te hebben vastgesteld. Die uitkomsten konden immers moeilijk als physiologische variaties beschouwd worden, waar wij vroeger in een aantal diurese-proeven bij onze konijnen bij extra-watertoevoer alleen, lang niet zulke afwijkingen van het gemiddeld diuretisch effect (plm. 70%) bij de verschillende konijnen hadden gevonden. En toch kregen deze konijnen hetzelfde voedsel als die in de hier boven genoemde proeven gebruikt. E p p i n g e r had dit acute effect niet waargenomen en dit scheen hem op zich zelf tegen het bestaan van een renaal aangrijpingspunt der schildklier te pleiten.

Hoe echter in onze proeven aan den eenen kant de sterke rem-

ming van de diurese in het acute experiment en aan den anderen kant de versnelling der diurese na langere schildkliertoevoer te verklaren ? Gelijk alle hormonenwerkingen zijn ook die van de schildklier aan een bepaald concentratiegebied gebonden. Bij de schildklier schijnen we nu echter verschillende werkingen al naar het concentratiegebied waarin we de werking van het extract onderzoeken, te kunnen verkrijgen (A s h e r en zijn leerlingen). En zoo scheen ons de veronderstelling geoorloofd, dat in onze proeven het zeer uiteenloopend effect berustte op de ongelijkheid der concentratie van het schildklierhormon in het bloedplasma, die in de verschillende proeven na één keer toedienen van schildkliertabletten was bereikt. In de proeven, waarin toediening van schildkliertabletten tot een belangrijke belemmering der diurese aanleiding had gegeven, zou wellicht een slechts zoo geringe vermeerdering der concentratie van het schildklierhormon in het bloedplasma kunnen zijn opgetreden, dat een *adrenaline-effect* was opgewekt. Wij weten immers dat zulk een versterking der adrenalinewerking door een zeer verdund schildklierextract kan worden teweeggebracht. Hierop berust zelfs de methode van E i g e r ter waardebepaling van schildklierpraeparaten [1]). In vivo is die versterking van de adrenalinewerking door intraveneuze inspuiting van schildklierpraeparaten of *bij toediening van schildklier per os*, bij het konijn vastgesteld door S a n t e s s o n [2]).

Indien de bovenstaande verklaring juist was, zou ook bij den mensch een effect van een éénmalige toediening van eenige schildkliertabletten op de snelheid van uitscheiding van daarna per os gegeven water- of zoutoplossing in positieven of negatieven zin moeten kunnen worden vastgesteld. Inderdaad heeft V e i l [3]) bij zijn proeven over de keukenzouthuishouding onder physiologische omstandigheden zulk een effect gevonden d.w.z. alleen een *versnelling* der uitscheiding na voorafgaande schildkliertoediening. Van een aantoonbaren invloed der verhoogde uitscheiding van keukenzout en water op het NaCl-gehalte en op het

---

[1]) E i g e r, Zeitschr. f. Biol. **67**, 253 en 265, 1917.
[2]) S a n t e s s o n, Skand. Arch. Physiol. **37**, 185, 1919.
[3]) V e i l, Biochem. Zeitschr. **91**, 282, 1918.

watergehalte van het bloedserum was hierbij geen sprake. Desniettegenstaande neemt V e i l aan, dat die versnelde uitscheiding afhankelijk is van een beïnvloeding der keukenzout- en waterstofwisseling in de weefsels door het schildklierhormon zooals E p p i n g e r dit in zijn theorie had uiteengezet. Om te verklaren waarom van een verandering in het water- en in het NaCl-gehalte van het serum toch geen sprake was, neemt V e i l aan, dat het uit de weefseldepots vrij gemaakte NaCl niet via het bloed doch via de lymphwegen naar de nieren werd gevoerd. Deze eenigszins eigenaardige opvatting is echter in strijd met die in E p p i n g e r ' s theorie verkondigd en op grond waarvan verwacht kon worden, dat een sneller of langzamer transport van water en zouten uit de weefsels, in de samenstelling van het bloed tot uiting zou komen. De uitkomsten van V e i l zouden dan ook o.i. er meer voor pleiten dat bij de verklaring van het effect van een éénmalige toediening van eenige schildkliertabletten in de eerste plaats aan een renaal aangrijpingspunt moet worden gedacht. Tot die aanname meen ik ook te mogen komen op grond van den uitslag van *diureseproeven die ik op mijzelf* heb gedaan. Hierbij heb ik acht keeren, telkens met minstens een week tusschenruimte, in vijf à tien minuten 500 c.c. leidingwater gedronken. Dit geschiedde 's ochtends altijd op hetzelfde uur en wel ongeveer één uur na het nuttigen van een ontbijt, dat op de verschillende dagen een gelijke samenstelling had.

Vier keer heb ik nu één uur vóór het waterdrinken twee schildkliertabletten van Burrough en Wellcome ingenomen. Het verloop der diurese bij de acht proeven en de keukenzoutuitscheiding kan blijken uit de volgende tabel. Natuurlijk werd gezorgd, dat vóór het waterdrinken de blaas geledigd was.

TABEL XXXIII.

A. Opname van 500 c.c. water alleen.

	Urine-hoeveelheid.				
	na 1 uur.	na 2 uur.	na 3 uur.	totaal	totale NaCl.
I.	105 c.c.	361 c.c.	37 c.c.	503 c.c.	1.4172 gr.
II.	116 „	358 „	67 „	541 „	1.3964 „
III.	95 „	350 „	52 „	497 „	1.4314 „
IV.	106 „	360 „	64 „	530 „	1.3886 „

B. Opname van 500 c.c. water 1 uur na innemen van 2 schildkliertabletten

I.	405 c.c.	455 c.c.	80 c.c.	949 c.c.	1.7089 gr.
II.	415 „	275 „	141 „	831 „	1.5260 „
III.	118 „	213 „	31 „	362 „	1.3699 „
IV.	433 „	260 „	91 „	784 „	1.7026 „

Het zou bezwaar hebben opgeleverd uit de uitkomsten van deze proeven eenigerlei conclusie te trekken indien de wateruitscheidingsproeven buiten extra-schildkliertoevoer verricht, bij mij niet zulk een vrij constant resultaat hadden opgeleverd. Nu meen ik uit deze proeven te mogen afleiden, dat de *schildklier in het acute experiment een duidelijk effect op de diurese* heeft. In drie van de vier „schildklierproeven" viel een belangrijke versnelling van de wateruitscheiding vast te stellen terwijl in één proef een sterke vertraging werd geconstateerd. Neem ik mijn dagelijksche hoeveelheid urine in aanmerking, dan vond ik in de proeven waarin geen schildkliertabletten ingenomen werden een diuretisch effect van resp. 73, 80. 6, 71.8 en 78.4% en in die waarin deze tabletten wel werden ingenomen, een effect van resp. 160, 138, **45½** en 129½%. De diurese viel in de drie genoemde proeven reeds in het eerste uur na het waterdrinken te constateeren en bestond ook in het derde uur nog. Denken we aan de constante versterking der diurese die na het innemen van veel schildkliersubstantie optreedt (in onze proeven bij konijnen gevonden en in die van E p p i n g e r e.a. bij andere dieren en bij den mensch), dan zijn we geneigd de versnelde diurese in verband te brengen met een snelle resorptie van de ingenomen schildklierhoeveelheid en de vertraagde diurese (slechts in één geval bij ons zelf gevonden en eenige keeren bij konijnen) met een langzame resorptie, waardoor in het laatste geval een adrenalinewerking tot uiting kwam. De uitkomsten bij onze doorstroomingsproeven en in die der genoemde onderzoekers verkregen, doen ons de oorzaak der versnelde resp. vertraagde diurese in de eerste plaats zoeken in de versnelde resp. verlangzaamde doorstrooming der niervaten, dus vooral in een vaatwerking en minder in een direct beïnvloeden van de permeabiliteit van de glomerulusmembraan, gelijk C u s h n y aanneemt voor die diuretica waarvan de werking niet met een effect op den vaatwand in verband kon worden gebracht.

In zes van de acht proeven bij mij zelf verricht, heb ik nu ook het vóór het waterdrinken en één, twee en drie uur daarna met den snepper uit den

vingertop verkregen bloed onderzocht. D.w.z. ik heb van dit bloed bepaald het haemoglobinegehalte of het relatieve volume der bloedlichaampjes en de brekingsindex van het serum. Daarbij is allereerst gebleken, dat in nog veel constanter mate dan dit in de vroeger besproken diureseproeven bij konijnen het geval was, de brekingsindex van het serum bij mij door de wateropname niet veranderde, wat dus overeenstemt met de waarnemingen van Engel en Scharl, [1]) Strauss [1]) e.a., Daarentegen vond ik in alle onderzochte gevallen na de wateropname een daling van het haemoglobinegehalte resp. van het relatieve volume der bloedlichaampjes, waaruit ik weder het optreden van een hydraemische plethora zou willen afleiden. Er was in deze proeven geen verschil in verdunningsgraad te vinden tusschen de gevallen waarin geen en die waarin wel schildkliertabletten werden ingenomen. In zooverre kreeg ik dus gelijke uitkomsten als Veil. In overeenstemming ook met de opvatting van Eppinger omtrent den weg dien het geresorbeerde water volgt had nu echter m.i., indien de diuretische werking van de schildklier in het acute experiment op een extra-renaal aangrijpingspunt berustte, verwacht mogen worden, dat na opname van water *en* schildkliertabletten, in het bloed een anderen graad van verdunning optrad dan na opname van water alleen. Voor de verandering in de wateruitscheiding door de schildkliertabletten-opname teweeggebracht, meen ik dan ook op grond van de afwezigheid van een wijziging van den verdunningsgraad niet in de eerste plaats een extra-renalen factor aansprakelijk te moeten stellen.

Bepalingen van het keukenzoutgehalte van het serum met het oog op den invloed die de NaCl-uitscheiding van de inname der schildkliertabletten onderging (zie tabel XXXIII) heb ik slechts in twee proeven gedaan en wel in één proef zonder opname van schildkliertabletten en in een andere proef waarin twee schildkliertabletten waren ingenomen en hierop een sterk positief effect op de diurese was ingetreden. Ondanks belangrijk grooter NaCl-uitscheiding met de urine bij gelijktijdige inname van schildkliertabletten, was in dit geval van een hooger NaCl-percentage van het serum vóór of na de watertoevoer geensprake. Dus evenmin als Veil dit buiten extra-watertoevoer had gevonden. Veel waarde meen ik overigens aan deze NaCl-bepalingen niet te mogen toekennen omdat zij, vooral indien. gelijk hier, slechts kleine verschillen verwacht kunnen worden, geen juiste maatstaf vormen voor de veranderingen die in het NaCl-gehalte van het bloedplasma, waar het op aankomt, vormen. Dit hangt samen met de veranderingen in de chloorverdeeling tusschen de verschillende bloedbestanddeelen die optreden bij stolling, maar vooral bij wijziging van CO_2 en O_2-spanning van het bloed (Hamburger, e.a.) dus zooals o.a. bij opvangen van het bloed in een open buisje plaats vinden. [2]) Voor de aanwending van de methode die het ware NaCl-gehalte van het bloedplasma leert kennen, hadden we het bloed telkens door venaesectie moeten onttrekken.

De wijziging in de snelheid van doorstrooming der niervaten

[1]) l. c.

[2]) Vergelijk o.a. S. v. Creveld, Bioch. Zeitschr. **123**, 304, 1921.

waaraan wij de schildklierwerking in het acute experiment in de eerste plaats willen toeschrijven, beïnvloedt nu echter zoowel de water- als de keukenzoutuitscheiding. Dit is in onderzoekingen van recenten datum nauwkeurig onderzocht en vastgesteld door Marshall, Kolls en Crane[1]). Voor zoover de door mij verkregen uitkomsten betreft, valt hier nog aan toe te voegen, dat in alle acht proeven tusschen het NaCl-gehalte der vóór het waterdrinken geloosde urine geen of slechts weinig verschil bestond.

Steun voor de opvatting, dat de uitkomsten der proeven, waarin het acute effect van schildkliertoediening op de water- en zoutuitscheiding is nagegaan, voor het bestaan van een renaal aangrijpingspunt van de schildklier pleitten, hebben we gemeend te mogen ontleenen aan den uitslag der hieronder volgende experimenten, die in de eerste plaats tot doel hadden na te gaan of de snelheid waarmee vloeistof uit de weefsels in het bloed stroomt door het éénmaal toedienen van twee schildkliertabletten wordt beinvloed. Wel is waar pleitten de uitkomsten der proeven van Veil en die van het onderzoek van ons eigen bloed hier o.i. tegen. Waar we ons vroeger echter in hoofdzaak vereenigd hadden met de opvatting van Eppinger, dat het per os opgenomen water na resorptie in den darm eerst tijdelijk uit het bloed in de weefsels wordt opgenomen, alvorens *via het bloed* door de nieren te worden geëlimineerd, was het gewenscht te trachten voor de verklaring van het acute effect van schildkliertoediening nog langs een anderen weg aanwijzingen te verkrijgen. Hier schenen ons nu zeer geschikt een aantal experimenten zooals ook door Eppinger waren verricht. Dat waren de proeven waarin bij verschillenden graad van schildklierfunctie de bloedverdunning na een aderlating optredend (Schmidt, Hamburger, Limbeck, v. Hoesslin[2]) was onderzocht. Daarbij was volgens Eppinger duidelijk gebleken, dat de na aderlating vastgestelde vermeerdering van water- en zoutgehalte van het bloed bij onvoldoende functie van de schildklier veel langzamer op-

[1]) Marshall en Kolls, J. Pharmac. and Exp. Ther. **13**, 507, 1919.
„ „ Crane, Amer. J. Physiol. **55**, 278, 1921.

[2]) Zie Hamburger, „Osm. Dr. u. Ionenlehre" II blz. 30. en v. Hoesslin, Hofm. Beitr. **8**, 431, 1906.

treedt dan onder normale omstandigheden. Bij hyperfuctie van de schildklier heeft Eppinger deze proeven niet gedaan, doch geheel in overeenstemming met de theorie van Eppinger mocht worden aangenomen, dat bij hyperfunctie van de schildklier de vermeerdering van water- en zoutgehalte van het bloed na venaesectie sneller tot stand zou komen dan normaal.

Wij konden nu om na te gaan of de éénmalige toevoer van twee schildkliertabletten invloed had op de snelheid waarmee na een groote bloedonttrekking weefselvloeistof naar het bloed toevloeide, alleen proeven bij dieren doen. Dat beteekende in ons geval echter konijnen, waarbij het acute effect van schildkliertoediening op de diurese òf was opgetreden in den vorm van een remming der diurese òf afwezig was geweest. Een versnelling hadden we daar in een aantal onderzochte gevallen, niet geconstateerd. In principe kon dit echter onverschillig genoemd worden. Indien het effect in het acute experiment gevonden, vooral aan een renaal aangrijpingspunt van de schildklier toegeschreven moest worden, zouden we bij konijnen na een bloedonttrekking waaraan een toediening van twee schildkliertabletten was voorafgegaan, nimmer een beduidend langzamer verdunning van het bloed mogen vinden dan onder normale omstandigheden. *Dit resultaat hebben onze proeven* dan ook, gelijk uit onderstaande tabel blijken kan, *opgeleverd.* Hierbij dient nog het volgende te worden opgemerkt.

Van een kritiek op de proeven van Eppinger waarin de verdunning van het bloed na venaesectie is nagegaan (bij verschillenden graad van schildklierfunctie, bij nephritis en bij cardiale oedemen) kan hier in het verband slechts in zoo verre sprake zijn, dat de methodiek door Eppinger bij het bloedonderzoek gevolgd, geen waarborg voor een juiste analyse mag worden genoemd. Speciaal geldt dit voor de methode door Eppinger aangewend om het relatieve plasma(serum) volume te bepalen, de methode van Bleibtreu.[1]) Die methode is reeds vroeger door Hamburger[2]) afgekeurd, doch is thans

[1]) Bleibtreu, Pflüger's Archiv., **51**, **52** en **54**.
[2]) Hamburger, Zeitschr. f. Physiol. 1893.

wel geheel onbruikbaar te noemen. [1]) In plaats hiervan heb ik de methode gebruikt, die algemeen als deugdelijk geldt: de haematokrietmethode van H a m b u r g e r. Het eiwitgehalte is steeds langs refractometrischen weg bepaald. De NaCl-bepaling geschiedde mede om elders door mij uiteengezette redenen [2]) niet in het serum, doch in het totale bloed.

Het bloed werd onttrokken uit de carotis en wel 50 c.c. De bloedanalyses werden verricht met bloed (enkele druppels waren voldoende) uit een oorvena opgevangen. We hebben deze proeven verricht bij zes konijnen van ongeveer gelijk gewicht. Bij drie van deze konijnen was vroeger in het acute experiment een remming der diurese na éénmalige schildkliertoevoer in een wateruitscheidingsproef gevonden. Deze drie konijnen kregen óók in deze proeven schildkliertabletten en wel werden twee tabletten fijngemaakt en één uur vóór de bloedonttrekking, met 10 c.c. water gemengd, met de sonde toegediend.

TABEL XXXIV.

A. Bloedonttrekking buiten schildkliertoevoer.

Proef I.	Vol. bloedlich.	Watergeh. bloed	Brek. i. serum	NaCl-geh. bloed
vooraf:	31¼	82.66%	1.3491	0.527%
½ u. na bloedonttrekk.:	23½	84.93%	1.3462	0.601%
1½ u. na bloedonttrekk.:	23½	84.81%	1.3462	—
4 u. na bloedonttrekk.:	23½	86.—%	1.3452	—
Proef II.				
vooraf:	34	83.27%	1.3476	—
½ u. na bloedonttrekk.:	27½	85.13%	1.3449	—
Proef III.				
vooraf:	33½	83.56%	1.3474	0.489%
½ u. na bloedonttrekk.:	27¾	86.90%	1.3453	0.554%

B. Bloedonttrekking na voorafgaande schildkliertoevoer.

Proef I.	Vol. bloedlich.	Watergeh. bloed	Brek. i. serum	NaCl-geh. bloed
vooraf:	33	82.62%	1.3469	0.537%
½ u. na bloedonttrekk.:	27¼	84.71%	1.3445	0.594%
Proef II.				
vooraf:	32	83.10%	1.3472	0.507%
½ u. na bloedonttrekk.:	24½	85.27%	1.3457	0.558%
Proef III.				
vooraf:	33½	82.06%	1.3468	—
½ u. na bloedonttrekk.:	26¾	84.83%	1.3441	—

[1]) Vergelijk R. E g e, Biochem. Zeitschr. **109**, 241, 1920.

[2]) S. van Creveld, l. c.

Er blijkt o.i. uit deze proeven, dat van een langzamer optredende verdunning van het bloed, in de gevallen dat de bloedonttrekking door een éénmalige schildkliertoevoer werd voorafgegaan, geen sprake was. Ook de waarden voor het NaCl-gehalte van het bloed verkregen, vertoonen onderling geen bepaalde verschillen. In verband met het hierboven opgemerkte, zouden we daarom de resultaten der diureseproeven zonder en na een éénmalige toevoer van 2 schildkliertabletten verkregen, willen aanvoeren als argumenten *voor het bestaan van een renaal aangrijpingspunt van de schildklier*. Dit kan zeker voor een belangrijk deel het therapeutisch effect verklaren, dat schildkliertoediening in vele gevallen van oedeem heeft.

Daarnaast wijzen nu echter de resultaten door Eppinger en vele andere onderzoekers verkregen en eveneens de uitkomsten van eigen proeven er op, dat ook *extra-renale* factoren bij de verklaring van de schildklierwerking bij oedeem in aanmerking genomen moeten worden. In verband met hetgeen vroeger beschreven proeven hebben opgeleverd, kan hierbij o.i. geen sprake zijn van een beinvloeden van de splitsing van het intercellulair gelegen eiwit door de schildklier, gelijk Eppinger aangenomen had. Er worden tegenwoordig door onderzoekers, die ook een waterbinding door intercellulair gelegen eiwit bij het ontstaan van het oedeem in aanmerking laten komen — zij het ook op andere wijze tot stand komend dan Eppinger aanneemt — reeds gansch andere verklaringen voor het vaak geconstateerde schildkliereffect gegeven (Ellinger[1] e.a.). Houden we ons hier echter zooveel mogelijk aan de opvattingen van Eppinger, dan dienen we ons af te vragen of aan een verband tusschen schildklier en eiwitstofwisseling toch beteekenis voor de verklaring van de schildklierwerking bij oedeem kan worden toegekend. Daarbij dient bedacht te worden, dat de verhoogde N-uitscheiding onder schildkliertoevoer òf tot stand komt door een vermeerderde uitscheiding van eiwitafbraakproducten zonder dat de eiwitstofwisseling zelf hierdoor beinvloed wordt (Schöndorff[2]) e.a.), òf dat deze stofwisseling wèl direct door de schildklier beïnvloed wordt. In het laatste geval is dan echter o.i. geen sprake van een invloed

[1]) l. c. en Klin. Wochenschr. I, no. 6, 1922.

[2]) Schöndorff, Pflüger's Arch. **67**, 395, 1897.

op het buiten de cellen gelegen eiwit, maar op het celeiwit zelve. Een combinatie van beide mogelijkheden bestaat natuurlijk ook.

Wat de vermeerderde uitscheiding van eiwitafbraakproducten betreft, heeft men na schildkliertoevoer in de urine een vermeerdering geconstateerd o.a. van ureum, creatinine. urinezuur en xanthinebasen, dus alle producten, die ook normaal in de urine voorkomen. Dat hierbij inderdaad gedacht mag worden aan een versnelde uitscheiding en niet zoo zeer aan een versterkte productie der genoemde stoffen — iets wat vaak moeilijk uit te maken is — daarvoor schijnen o.a. de uitvoerige onderzoekingen van Addis, Barnett en Shevky[1]) te pleiten. Deze onderzoekers hebben voor bijnier en hypophyse kunnen aantoonen, dat deze de uitscheiding van toegediend ureum beïnvloeden. Merkwaardig was hierbij, ook in verband met de samenwerking die tusschen schildklier, bijnier en hypophyse aangenomen is, dat geen effect op de ureumuitscheiding gevonden werd, indien adrenaline en hypophyse-extract te zamen in een bepaalde gebalanceerde verhouding werden ingespoten.

Welk een belangrijke beteekenis echter een snellere of langzame uitscheiding van ureum en de genoemde extractiefstoffen voor de waterwisseling van het organisme heeft, is herhaaldelijk duidelijk gebleken.[2])

Het is nu bekend en ik sprak er vroeger in dit proefschrift ook reeds over, hoe de diurese na watertoevoer optredend, gepaard gaat met een verhoogde uitscheiding van eiwitafbraakproducten en zouten. Het percentage van deze in de urine daalt, maar per tijdseenheid wordt meer uitgescheiden dan vóór de watertoevoer, wat mogelijk is door de sterke diurese.

Indien nu de schildklierwerking ook met zulk een versnelde uitscheiding van eiwitafbraakproducten samenhing, dan zou, meende ik, het sterke diuretisch effect, dat gevonden was bij toediening van water aan konijnen, die langen tijd schildkliertabletten hadden gekregen, beduidend minder moeten zijn indien na afloop van de diurese door een eerste watertoevoer bij zulke konijnen

[1]) Addis, Barnett en Shevky, Amer. J. Physiol. **46**, 39 en 52, 1918.

[2]) Zie bv. H. Strauss, „Die Chron. Nierentzündungen" en Krehl, Patholog. Physiologie.

opgewekt, een nieuwe hoeveelheid water per os gegeven werd.

Om na te gaan of dit zoo was, heb ik eenige keeren telkens aan twee konijnen waarvan het ééne eenige (minstens vijf) dagen achtereen twee schildkliertabletten had gekregen, ieder 100 c.c. water per os gegeven. Na drie uur gaf ik beide konijnen weder 100 cc. water. Zoowel voor de diurese na de eerste, als voor de diurese na de tweede watertoevoer optredend, werd het diuretisch effect berekend. Het resultaat in drie van dergelijke proeven d.w.z. bij zes konijnen verkregen, is in tabel XXXV meegedeeld.

TABEL XXXV.

Diuretisch effect van eerste en tweede toevoer van 100 c.c. H_2O met de sonde, bij normale konijnen en bij konijnen die schildkliertabletten gekregen hadden.

	Normale konijnen.	Konijnen met schildkl. tabl. gevoed.
Diuret. effect v. d. 1e watertoevoer:	74%, 82%, 72	125%, 101%, 107%
Diuret. effect v. d. 2e watertoevoer:	79%, ? 67	89%, 79%, 93%

Bij de konijnen die schildkliertabletten gekregen hebben, wordt het belangrijke diuretisch effect, dat na de eerste watertoevoer geconstateerd werd, na de tweede dus grootendeels weer gemist. Hier schijnt ter verklaring de aanname gerechtvaardigd, dat na de eerste watertoevoer een „uitspoeling" van eiwitafbraakproducten en zouten heeft plaats gehad, die belangrijker was dan bij het normale konijn en dat deze mede aanleiding heeft gegeven tot de verhoogde wateruitscheiding.

Ook bij het oedeem zou de schildklier door de verhooging van de uitscheiding van die eiwitafbraakproducten aldus kunnen bijdragen tot het verminderen der waterretentie.

Daarnaast meen ik echter na schildkliervoeding in één geval in de urine een product der intermediaire stofwisseling te hebben aangetoond, waardoor we, zoo al niet onder alle omstandigheden, dan toch wel als regel *een specialen invloed van de schildklier op de eiwitstofwisseling* moeten aannemen. Dat was n.l. een anomalie, die ik als *alkaptonurie* meende te mogen aanduiden.

Het betrof een konijn van oorspronkelijk 2800 gr. gewicht, dat dagelijks twee tabletten *Burrough* en *Wellcome* kreeg bij het gewone voedsel van moes

en bieten. De dagelijksche urinehoeveelheden stegen van af den derden dag, het lichaamsgewicht daalde sindsdien.

Op den vierden dag viel mij op, dat de geloosde urine donkerbruin tot zwart van kleur was. Katheterurine eenige uren daarna verkregen, was geel, doch werd bij staan in een open schaal snel bruin. Dezelfde urine in een smal maatglas gedaan, kreeg eerst bovenaan een donkerbruin ringetje en werd daarna naar onder toe langzaam donker. Hier was dus een geval waarin urine van normale kleur bij staan aan de lucht snel van kleur veranderde en wel donkerbruin tot zwart werd. Het konijn kreeg, behalve de schildkliertabletten, dezelfde voeding als een groot aantal andere konijnen, wier urine uren en dagen na de loozing geel bleef. Hier kon sprake zijn van : indicaanurie, porphirinurie, melanurie of alkaptonurie.

1. Indicaanurie zou volgens Salkowski [1]) bij konijnen normaal kunnen voorkomen. Ik heb dan ook meer dan eens met urine van gezonde konijnen een sterk positieve indicaanreaktie gekregen (Reaktie van Obermayer), De urine van dit met schildkliertabletten gevoed konijn, gaf echter slechts een zeer zwak positieve indicaanreactie.

2. Porphirinurie, in den regel slechts optredend na langdurig gebruik van sulfonal, trional en veronal en bij loodvergiftiging, is ook wel waargenomen bij tal van ziekten. [2]) De zeer donkere kleur der urine zou, indien wij hier met porphirinurie te maken hadden, een zeer sterken graad hiervan beteekenen. Maar van de nevenverschijnselen, die hierbij volgens de beschrijving van Günther [3]) in den regel optreden als braken, obstipatie, krampen of verlammingen en photodynamische verschijnselen, was bij dit konijn niets te bespeuren. Ten overvloede leverde ook het spectroscopisch onderzoek geen argument voor porphirinurie op.

3. Melanine-bevattende urine, is zwart en de ongekleurde, het chromogeen melanogeen bevattende urine, wordt door toevoeging van een oxydatie-middel, als HNO_3, donker. Hier verdween de donkere kleur door toevoeging van een oxydatie-middel.

4. Restte dus alkaptonurie.

Voegden wij alkalie aan de katheter-urine toe, dan werd deze donker. Deden we er een verdunde Fe Cl_3-oplossing bij, dan trad tijdelijk een groene verkleuring op. Trommer's en Fehling's reagens werden gereduceerd en een ammoniakale oplossing van zilvernitraat werd door bijvoeging der urine reeds in de koude zwart. Alle dus eigenaardigheden van de bij den mensch zeer zelden voorkomende alkaptonurie, welke voor zoover ik kon nagaan nimmer experimenteel door gewone voeding,

---

[1]) Salkowski, Zeitschr. f. Physiol. Chemie **42**, 213, 1904.
[2]) Zie o.a. Snapper, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **64**, 1233, 1920.
[3]) Günther, Arch. f. klin. Med. **105**, 1, 1911.

en zeker niet na toediening van schildkliertabletten, bij mensch of dier is opgewekt. Indien we hier van alkaptonurie mochten spreken, hadden we ook het eerste geval van deze anomalie bij een herbivoor vastgesteld. [1]) Om het zuur, dat de eigenaardigheden van de urine van den *lijder* aan *alkaptonurie* veroorzaakt, n.l. het homogentisinezuur, te isoleeren, werd van dit konijn een groote hoeveelheid der urine verwerkt volgens de door Garrod [2]) aangegeven methode. Hierbij werd een *kristallijn* praeparaat verkregen, dat in waterige oplossing alle reeds genoemde reacties op dezelfde wijze vertoonde. Hieruit meende ik reeds met voldoende zekerheid te mogen concludeeren, dat hier na schildklier-voeding een geval van alkaptonurie was opgetreden en dat de urineafwijkingen niet berustten op de uitscheiding van bepaalde niet-kristallijne stoffen, die met het voedsel waren opgenomen. [3]) In deze meening werd ik versterkt door de verdere waarnemingen bij dit konijn.

Om uit te maken of hier inderdaad gesproken mocht worden van een door schildkliertoediening teweeggebrachte stoornis in de eiwitstofwisseling, heb ik n.l. de schildkliertoevoer nog eenige dagen nadat ik de veranderingen in de urine het eerst had geconstateerd, voortgezet. Toen het konijn 11 dagen lang met schildkliertabletten was gevoed (2 tabletten per dag), heb ik met verdere toediening van die tabletten opgehouden. De „alkaptonurie" ging toen nog eenige dagen door, maar van af den 7den dag na ophouden van de schildkliertoevoer, veranderde de heldergeloosde urine niet meer van kleur. Hoewel aan deze waarneming nog één kleine schakel ontbreekt, n.l. de bepaling van het smeltpunt van het kristallijne product, die ik destijds tot mijn spijt verzuimd heb, meen ik, dat het geheele beeld en het verloop van dit geval toch niet anders te verklaren zijn dan door aan te nemen dat hier een geval van alkaptonurie bestond.

Die waarneming bewijst dan echter, dat de verhoogde N-uitscheiding, die na schildkliertoediening zoo vaak is geconstateerd, niet alleen tot stand behoeft te komen door een meerdere uitschei-

[1]) Sedert hebben Mayer en Wolff een geval van alkaptonurie bij een paard beschreven (Berl. Tierärtzl. Wochenschr. **36**, 284, 1920.)

[2]) Garrod, Journ. of Physiol. **23**, 512, 1899.

[3]) Vergelijk Schultze, Zeitschr. f. Physiol. **50**, 508, 1907.

ding van lagere eiwitafbraakproducten, maar dat tevens van een directen invloed op den aard van de eiwitstofwisseling sprake *kan* zijn.

Ik heb herhaalde pogingen aangewend om deze eerste waarneming uitgebreid en gesteund te krijgen door volgende. Tot dusver is mij dit na schildkliertoevoer niet weer gelukt, wat gezien het vrij geringe aantal gevallen van spontane alkaptonurie tot dusver bij mensch of dier beschreven en waarbij nimmer van een verband met den graad der schildklierfunctie iets gebleken is, ook niet verwonderlijk is. Een herhaling van zulk een waarneming ware ook om andere redenen dan ter verkrijging van meer inzicht in het verband tusschen schildklier en eiwitstofwisseling, van groote beteekenis geweest. Ik denk hierbij b.v. aan de nieuwe onderzoekingen over alkaptonurie van K a t s c h. [1])

Het is natuurlijk niet geoorloofd uit één waarneming bepaalde conclusies af te leiden. Indien wij echter bedenken, hoe relatief zelden intermediaire stofwisselingsproducten in de urine aantoonbaar worden, dan is in een enkel geval dat hierbij bovendien een bepaald aetiologisch verband schijnt aangenomen te mogen worden, een dieper ingaan op deze waarneming m.i. wel gerechtvaardigd. En dan weten we, dat het alkapton direct afleidbaar is van de beide aromatische aminozuren, tyrosine en phenylalanine. De stoornis in de eiwitstofwisseling die na schildkliertoevoer optreedt en die wij intracellulair veronderstellen te bestaan, kan dus blijkens onze waarneming veroorzaken een onvoldoende afbraak van genoemde aromatische aminozuren. In de urine van het alkaptonkonijn vond ik met de titratie-methode van S ö r e n s e n [2]) ook een niet onbelangrijke aminozuurhoeveelheid.

Indien de afbraak der genoemde aminozuren gestoord is, worden echter eveneens gemakkelijk producten gevormd die zich o.a. ook direct van deze zuren laten afleiden, dat zijn de proteinogene aminen. [3]) Men neigt nu op grond van vele nieuwe onderzoekingen, steeds meer tot de aanname, dat de specifieke functies van de verschillende klieren met interne secretie in verband gebracht moeten worden met de productie van dergelijke proteinogene aminen in die klieren. Tusschen de hormonen en

[1]) K a t s c h, D. Arch. f. klin. Med. **127**, 1918 ; **134**, 59, 1920.

[2]) Zie J e s s e n-H a n s e n, Abderhalden's Handb. der Biochem. Arbeitsmeth. **6**, 262, 1912.

[3]) Vergelijk P ü t t e r, Die Naturwissensch, **8**, 88, 1920.

deze aminen zou dus een verstrekkende gelijkheid van werking bestaan, indien ze niet identiek zijn. [1]) Met enkele van die aminen heeft men ook dezelfde effecten kunnen verkrijgen als voor specifiek voor de schildklierhormonen werden gehouden, n.l. een effect op het circulatieapparaat, op de stofwisseling en in overeenstemming met de resultaten door Eppinger verkregen, ook een sterk effect op de diurese. (Abelin, [2]) Führer, [3]) Barbour, [4]) Hewlett [5]) e.a.).

Indien het geval van alkaptonurie na schildkliervoeding als aanwijzing voor de vorming van zulke aminen — met analoge werkingen als de schildklierpraeparaten — uit aromatische aminozuren, zou mogen worden beschouwd, dan zou de consequentie moeten zijn, dat de speciale invloed van de schildklier op de eiwitstofwisseling, *in* de schildklier tot stand komt en behoefden we niet te denken aan een hypothetisch hormon van de schildklier, dat de eiwitstofwisseling elders in het lichaam wijzigt. Ik herhaal echter, dat deze eene waarneming geen bepaalde conclusie wettigt, doch wel — mede in verband met vele andere gegevens — als richtsnoer kan dienen bij het vele werk, dat nog verricht zal moeten worden om het vraagstuk van het verband tusschen schildklier en eiwitstofwisseling geheel tot oplossing te brengen. Want al is in een vorig hoofdstuk geconcludeerd, dat de schildklier de splitsing van het intercellulair gelegen eiwit niet beinvloedt, de vraag van den aard van genoemd verband is hiermee bij lange na niet opgelost. En hiermee evenmin die van de beteekenis welke een dusdanig verband tusschen schildklier en eiwitstofwisseling voor het diuretisch effect van de schildklier heeft.

Wij hebben ons hier en ook in het algemeen bij het beoordeelen van Eppinger's theorie, steeds in de eerste plaats laten leiden door de gedachte aan het verband, dat Eppinger tusschen schildklier en eiwitstofwisseling had gelegd. Stellig

[1]) Vergelijk: Barger, „The Simplex Natural Bases", Londen 1914. Guggenheim, „Die biogenen Amine", Berlijn 1920. Asher, Klin. Wochenschr. **1**, 105. 1922.

[2]) Abelin, Biochem. Zeitschr. **93**, 128, 1919.

[3]) Führer, Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Mediz. I.

[4]) Barbour, Journ. o. Pharm. and Exp. Ther. **8**, no. 1, 1916.

[5]) Hewlett, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. **15**, 1, 1917.

komen ter verklaring van de schildklierwerking op water- en zoutuitscheiding onder normale omstandigheden en bij oedeem, daarnaast nog vele andere factoren in aanmerking. In hoeverre b.v. de onbetwistbare invloed van de schildklier op vet- en koolhydraatstofwisseling hare werking kan verklaren, heb ik niet nader onderzocht. Ongetwijfeld moet hiermee rekening gehouden worden, ook al is tot dusver de beteekenis van de schildklier voor de eiwitomzetting of den zwellingstoestand der eiwitten alleen (Ellinger) bij de verklaring van hare werking bij het oedeem en onder normale omstandigheden, op den voorgrond gesteld.

SAMENVATTING EN CONCLUSIE.

Nadat wij in een vorig hoofdstuk tot de conclusie waren gekomen, dat de schildklier de splitsing van het intercellulair gelegen eiwit niet bevordert, hebben wij in dit hoofdzaak enkele factoren nagegaan die het effect van de schildklier op het ontstaan en verdwijnen van oedeem zouden kunnen verklaren. Wij kwamen hierbij tot de conclusie :

ten 1e. dat de *schildklier primair verwijderd op de niervaten* kan werken (proeven met kikvorschnieren) en dat ook het *effect* van de schildklier *op water- en keukenzoutuitscheiding*, in het *acute experiment* geconstateerd (proeven bij konijnen en bij ons zelf), mede met een *renaal aangrijpingspunt* in verband moest worden gebracht.

ten 2e. dat de werking van de schildklier bij oedeem zou kunnen samenhangen met de *versnelde uitscheiding van eiwitafbraak producten en NaCl, die zij bewerkt.*

ten 3e. dat de schildklier onder physiologische omstandigheden ook *een directen invloed op de eiwitsplitsing* kan hebben. Wij meenden dit te mogen aannemen op grond van het vaststellen van een toestand van alkaptonurie na schildkliervoeding. Hierbij meenden wij de *mogelijkheid* te mogen opperen, *dat de beteekenis van dezen directen invloed op de eiwitstofwisseling voor de verklaring van de schildklierwerking* onder normale omstandigheden en bij oedeem, *samenhangt met de vorming* van proteinogene aminen in of door de schildklier, die een sterke werking uitoefenen op het circulatieapparaat, de eiwitstofwisseling en ook op de diurese.

HOOFDSTUK VII.

SLOTBESCHOUWING.

Op grond van de uitkomsten der in de voorafgaande hoofdstukken beschreven proeven, meen ik de juistheid van Eppinger's opvattingen omtrent ontstaan en verdwijnen van oedeem te mogen ontkennen. Hiermee wil natuurlijk niet gezegd zijn, dat de factoren, die door Eppinger, ten deele in navolging van andere onderzoekers, zijn aangenomen, zooals een stoornis in de vaatwandpermeabiliteit en veranderingen in den (kolloiden) toestand der weefsels, bij het ontstaan van oedeem geen rol spelen. De aantrekkelijkheid van de oedeemtheorie van Eppinger lag, wat dit betreft, voor velen ook niet zoozeer in de aanname, dat genoemde factoren bij de verklaring van het oedeem in aanmerking genomen moeten worden. Die aantrekkelijkheid werd vooral veroorzaakt door de nadere praeciseering, die Eppinger van den aard dezer factoren heeft gegeven: respectievelijk een kwalitatieve verandering in de permeabiliteit voor serumeiwit en een verhooging van het eiwitgehalte der weefselvloeistof, die tot binding van water en zouten zou leiden.

Geheel nieuw was in de theorie van Eppinger het verband, dat gelegd werd tusschen den graad der schildklierfunctie en een aangenomen oedeemdispositie; voorts de verklaring, die van de schildklierwerking onder normale omstandigheden en bij oedeem werd gegeven.

Met het verwerpen van de opvattingen van Eppinger, ook wat betreft het innige verband tusschen ontstaan van oedeem en schildklierfunctie, werden wij opnieuw voor de vraag gesteld, in welke richting de oplossing van het vraagstuk der oedeemgenese gezocht moest worden.

Intusschen, sedert Eppinger's theorie werd gepubliceerd

en ten deele ook nadat een groot deel der hiervoor beschreven proeven reeds was verricht, zijn tal van onderzoekingen gedaan over problemen, die met dat van de genese van den hydrops in nauw verband staan. Eppinger's werk heeft hierbij vaak als richtsnoer gediend. Speciaal de opvatting van Eppinger omtrent het extra-renale aangrijpingspunt van het schildklierhormon, is voor vele onderzoekers aanleiding geweest, de vraag van de aangrijpingspunten der diuretica in het algemeen nog eens uitvoerig na te gaan. Daarbij is men laatstelijk, hoewel blijvend op kolloid-chemisch terrein, tot opvattingen omtrent het tot stand komen der diuretische werking en ook omtrent het ontstaan van oedeem gekomen, die in velerlei opzicht belangrijk afwijken van die van Eppinger.[1])

Ten einde binnen de grenzen te blijven, die ik mij bij de bewerking van dit proefschrift heb gesteld, wil ik hier niet uitvoerig ingaan op de resultaten dezer nieuwe onderzoekingen, verricht door Ellinger en zijn medewerkers. Ik volsta met te zeggen, dat ook hierin de beteekenis van de zwellings-processen voor de vloeistofverplaatsing in- en de vloeistofafgifte door het organisme, naar voren wordt gebracht. In tegenstelling met Eppinger, die verband had gelegd tusschen de (kolloid-chemische) waterbinding in het organisme en de *hoeveelheid* eiwit der weefselvloeistof — een verband, dat ik bij mijn proeven in vivo verricht, niet heb kunnen vinden, — wijzen Ellinger c.s. echter o.a. op de groote beteekenis, van veranderingen in het waterbindend vermogen der lichaamseiwitten. En wel denken zij hierbij zoowel aan de eiwitsolen der weefsels, als aan de serumeiwitten. De verklaring van de werking der meeste diuretica, waaronder ook het schildklierhormon, meenen zij te mogen zoeken, in het teweegbrengen van verminderingen in genoemden zwellingstoestand. Bij proeven in vivo verricht, bleek reeds — gelijk ik ook uit mijn proeven zou moeten concludeeren — dat, wat de diuretische werking van de schildklier betreft, van een afhankelijkheid van de serumeiwitconcentratie, geen sprake is (Hellwig en Neuschloss[2]), zie ook Deusch[3]). De be-

[1]) Vergelijk A. Ellinger l.c. en Ellinger c.s: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **90**, 336—**91**, 1, 1921.

[2]) Zie Ellinger, Klin. Wochenschr. I, No. 6, blz. 251-1922.

[3]) Deusch, Deutsch Arch. f. klin. Med. **134**, 324. 1920.

zwaren, die ik tegen de opvattingen van Eppinger meende te mogen aanvoeren, worden inderdaad in menig opzicht ondervangen, door de wijzigingen (indien ik hiervan spreken mag) door Ellinger c.s. in Eppinger's hypothesen aangebracht. Aan den anderen kant dient echter aanstonds opgemerkt, dat de nieuwe gezichtspunten van Ellinger en zijn medewerkers nog nader onderzocht dienen te worden en dit vooral, waar door deze onderzoekers van bepaalde opvattingen omtrent verschillende processen, wordt uitgegaan, die verre van algemeen geaccepteerd worden.

Wordt in de onderzoekingen waarvan zooeven sprake was, nog de beteekenis van de serum- en weefseleiwitten voor de waterbinding op den voorgrond gesteld, een *geheel nieuw perspectief* is geopend door de uitkomsten der onderzoekingen van een aantal Fransche onderzoekers. Met een enkel woord willen we van deze melding maken. Mayer en Schaeffer[1]) hebben gevonden, dat de graad van imbibitie der weefsels in betrekking staat tot hun gehalte aan lipoiden en wel evenredig is met de verhouding van hun gehalte aan cholesterine tot dat aan vetzuren. Dit quotient $\frac{\text{cholesterine}}{\text{totale hoeveelheid vetzuur}}$, hebben zij aangeduid als de „coefficient lipocytique". Uit hun onderzoekingen hebben deze onderzoekers afgeleid, dat voor verschillende weefsels en lichaamsvochten, deze quotient evenredig wisselt. Hierdoor kan de grootte van het quotient in het bloed b.v. aanwijzingen geven omtrent het wateropnemend vermogen van het geheele organisme. Nadat Mayer en Schaeffer voor het hongeroedeem de geldigheid van genoemde betrekking hadden vastgesteld, hebben Achard, Ribot en Leblanc[2]) voor den renalen hydrops hetzelfde kunnen doen. De genoemde coefficient bleek bij oedemen door nierinsufficientie *constant* verhoogd. De beteekenis van deze onderzoekingen, die betrekkelijk weinig schijnen te zijn opgemerkt, is nog aanmerkelijk verhoogd door de uitkomsten van onderzoekingen in het physiologisch laboratorium te Groningen verricht, [3]) waaruit blijkt, welk een belangrijke beteekenis het quotient $\frac{\text{cholesterine}}{\text{lecithine}}$ —

[1]) l. c.

[2]) l. c.

[3]) Zie o.a. Brinkman en Mej. v. Dam, Biochem. Zeitschr. **108**, 61, 1920.

een verhouding, die met de reeds genoemde coëfficient gelijk te stellen is — onder normale omstandigheden voor vele processen, die bij oedeemtoestanden gestoord zijn, of gestoord kunnen zijn, heeft.

De vraag, in hoeverre veranderingen in deze quotient bij oedeemtoestanden, vergezeld worden door en in betrekking staan tot bepaalde veranderingen in den zwellingstoestand der serum-eiwitten (Ellinger), zal nader onderzocht moeten worden. Van een parallellisme tusschen de veranderingen in de quotient $\frac{\text{cholesterine}}{\text{totale hoeveelh. vetzuur}}$ en die in de serum-eiwitconcentratie of in het watergehalte van het bloed, is bij den renalen hydrops, naar aan Achard c.s. bleek, in ieder geval geen sprake.

Mag, op grond van de zoo even gememoreerde onderzoekingen, gegronde hoop gekoesterd worden, dat op de een of andere wijze, voor de beteekenis van den „toestand der weefsels" bij het ontstaan van oedeem, binnen niet te langen tijd experimenteel voldoende gesteunde en meer uniforme verklaringen gegeven mogen worden, eenigszins anders staat het nog met verschillende andere factoren, zooals de stoornis in de vaatwand-permeabiliteit en de zgn. renale facoren. Ook hieromtrent hebben recente onderzoekingen meer licht gebracht; b.v. die, waaruit de beteekenis der physisch-chemische verhoudingen in het bloedplasma voor vaatwandpermeabiliteit en nierfunctie is gebleken. Daarentegen zijn echter door andere onderzoekingen van den laatsten tijd, zooals die over de functies der capillairen en die over de nerveuze regulatie der nierfunctie, vele nieuwe vragen opgeworpen, die speciaal voor het oedeemprobleem van groote beteekenis moeten worden geacht en die nog een uitvoerige bestudeering vereischen.

HOOFDSTUK VIII.

ALGEMEENE SAMENVATTING EN CONCLUSIES.

Het eindoordeel, dat ik op grond van de uitkomsten der in de voorgaande hoofdstukken beschreven proeven en hieraan vastgeknoopte beschouwingen, over de verschillende opvattingen van Eppinger over onstaan en verdwijnen van oedeem, meen te kunnen uitspreken, laat zich aldus samenvatten:

A. Wat betreft DE PERMEABILITEIT DER CAPILLAIRMEMBRAAN VOOR SERUMEIWIT ONDER NORMALE OMSTANDIGHEDEN EN BIJ OEDEEM:
Eppinger had aangenomen, dat de normale capillairmembraan niet of slechts in geringe mate voor eiwit permeabel is en dat wat dit betreft, glomerulusmembraan en capillairmembraan in de rest van het lichaam, op één lijn te stellen waren. Wij concludeerden, dat de capillairmembraan normaal *wel* permeabel voor serumeiwit is en dat deze permeabiliteit reeds onder normale omstandigheden kwantitatief kan varieeren. Voor de glomerulusmembraan werd het bestaan van een normale permeabiliteit voor serumeiwit in het midden gelaten.

Bij oedeem zou volgens Eppinger een vloeistof met een belangrijk hooger eiwitgehalte dan normaal door de capillairmembraan doorgelaten worden. Deze opvatting konden wij in het experiment *niet* bevestigen. Het bleek ons, dat waterretentie kan optreden zonder dat hierbij van een abnormale permeabiliteit der capillairmembraan in den zin der hypothese van Eppinger, gesproken kan worden. En in gevallen dat geringe aanwijzingen voor het bestaan van

zulk een verhooging bij oedeem wel gevonden werden, kon hierin niet de primaire oorzaak voor het ontstaan van oedeem, zooals Eppinger zich dit had gedacht, worden gezocht. (zie sub. B.)

B. Wat betreft DE VERHOOGING VAN HET EIWITGEHALTE DER WEEFSELVLOEISTOF ALS OORZAAK VAN HET OEDEEM:

In de verhooging van het eiwitgehalte der weefselvloeistof, zou volgens Eppinger de primaire oorzaak voor het ontstaan van oedeem gezocht moeten worden. Het te veel uitgetreden eiwit zou door binding van water en zouten (NaCl) oedeem doen ontstaan. Ook deze opvatting konden wij door het experiment *niet* bevestigd krijgen. De kunstmatige verhooging van het eiwitgehalte der weefselvloeistof, leidde niet tot het optreden van oedeem. Dit was evenmin het geval indien daarnaast ook het NaCl-gehalte der weefselvloeistof werd verhoogd, dus alle factoren, gunstig voor het optreden van oedeem te noemen, geacht konden worden aanwezig te zijn.

C. Wat betreft HET VERBAND TUSSCHEN SCHILDKLIER EN INTERCELLULAIRE EIWITSPLITSING.

Eppinger had een innig verband gezocht tusschen oedeemdispositie en schildklierfunctie en dit verklaard door aan te nemen, dat de schildklier de splitsing van het intercellulair gelegen eiwit beïnvloedt.

Wij kwamen op grond van de uitkomsten onzer proeven echter tot de conclusie, dat de schildklier de splitsing van het intercellulair gelegen eiwit *niet* beïnvloedt. De verklaring, die Eppinger voor het therapeutisch effect van schildkliertoediening bij oedeem gegeven had (n.l. een versterking van de splitsing van het intercellulair gelegen eiwit) meenden we dan ook te moeten afwijzen.

Ter verklaring van het effect van de schildklier op water- en zoutuitscheiding onder normale omstandigheden en bij oedeem, meenen wij, op grond van eigen experimenten o.m. in aanmerking te mogen laten komen:

a. een renaal aangrijpingspunt van het schildklierhormon.

b. de verhoogde uitscheiding van eiwitafbraakproducten en zouten die schildkliertoediening bewerkt.

En wat het direct verband met de eiwitstofwisseling betreft, meenen wij, op grond van de waarneming van een geval van alkaptonurie na schildkliertoediening, te mogen wijzen op de mogelijkheid, dat het door de schildkliertoediening komt tot de verhoogde productie van proteinogene aminen, die een sterke werking uitoefenen op het circulatie-apparaat, de eiwitstofwisseling en de diurese.